

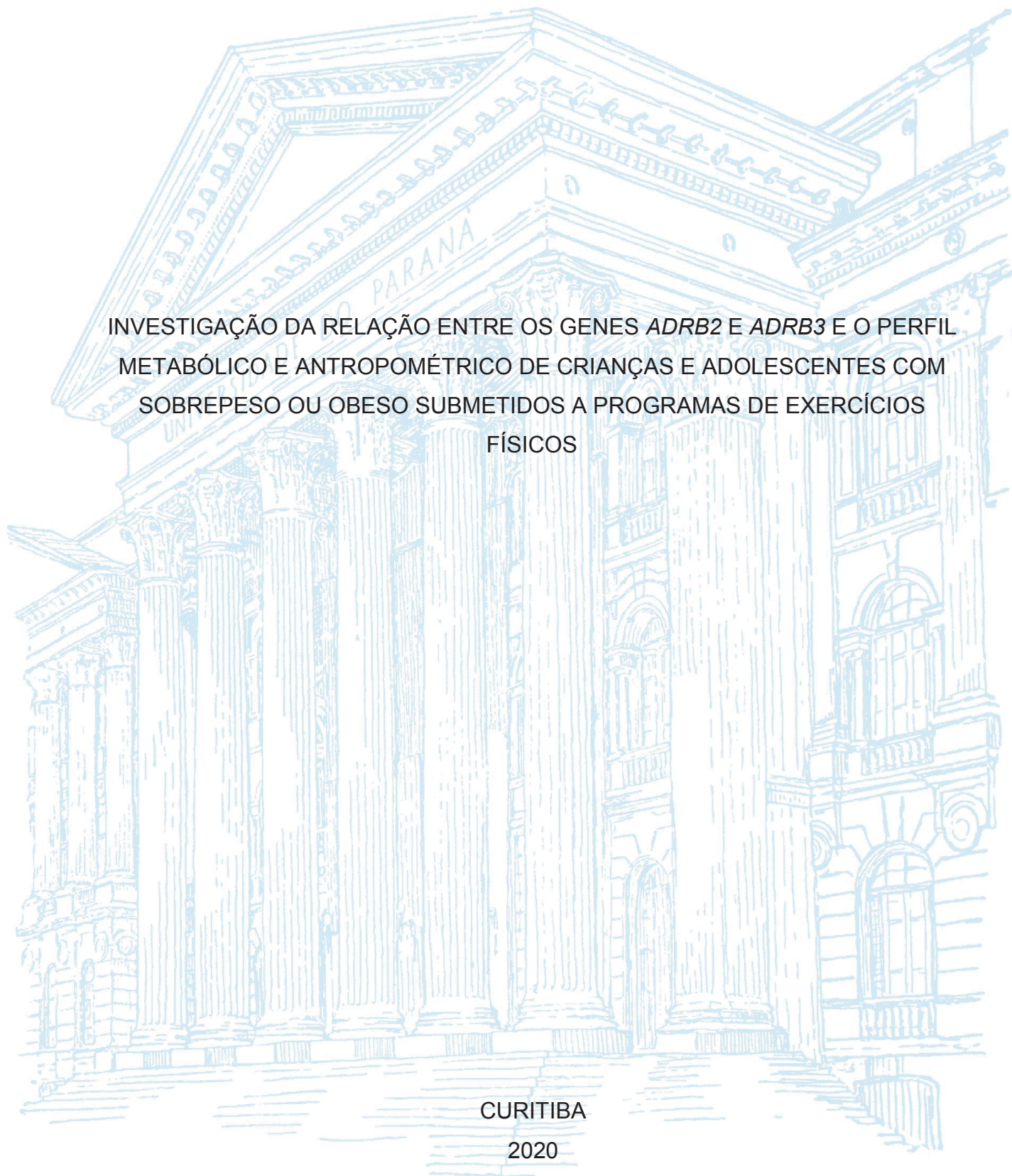
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SILVIA DE SOUZA E SILVA

INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS GENES *ADRB2* E *ADRB3* E O PERFIL
METABÓLICO E ANTROPOMÉTRICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SOBREPESO OU OBESO SUBMETIDOS A PROGRAMAS DE EXERCÍCIOS
FÍSICOS

CURITIBA

2020



SILVIA DE SOUZA E SILVA

INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS GENES *ADRB2* E *ADRB3* E O PERFIL
METABÓLICO E ANTROPOMÉTRICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SOBREPESO OU OBESO SUBMETIDOS A PROGRAMAS DE EXERCÍCIOS
FÍSICOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Genética, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Viater Tureck

CURITIBA

2020

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Silva, Sílvia de Souza e.

Investigação da relação entre os genes *ADRB2* e *ADRB3* e o perfil metabólico e antropométrico de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade submetidos a programas de exercício físico. / Sílvia de Souza e Silva. – Curitiba, 2020.

139 f. : il.

Orientadora: Luciane Viater Turek.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Obesidade em crianças. 2. Expressão gênica. 3. Polimorfismo (Genética). 4. Exercícios físicos. 5. Crianças – Antropometria - Brasil. 6. Metabolismo. Título. II. Turek, Luciane Viater. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

CDD (20. ed.) 616.398



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO GENÉTICA -
40001016006P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em GENÉTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SILVIA DE SOUZA E SILVA** intitulada: **INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS GENES *ADRB2* E *ADRB3* E O PERFIL METABÓLICO E ANTROPOMÉTRICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE SUBMETIDOS A PROGRAMAS DE EXERCÍCIO FÍSICO**, sob orientação da Profa. Dra. LUCIANE VIATER TURECK, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Maio de 2020.

Assinatura Eletrônica

03/06/2020 13:25:47.0

LUCIANE VIATER TURECK

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

04/06/2020 14:54:10.0

PATRICIA SAVIO DE ARAUJO SOUZA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/06/2020 15:39:57.0

FABIANA ANTUNES DE ANDRADE

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Setor de Ciências Biológicas, Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-1587 - E-mail: ppg-gen@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 42591

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaassinaturas.jsp> e insira o código 42591

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois, sem ele eu não teria forças para terminar essa jornada.

Agradeço a minha família, em especial ao meu marido Paulo que sempre me apoiou e não me deixou desistir. Aos meus filhos Heitor e Amanda pela compreensão nos momentos de ausência e ao meu cunhado Roberto por ter me apoiado.

A minha orientadora Luciane pela paciência e generosidade. Além de ser uma pessoa incrível e uma profissional admirável.

Ao pessoal do Núcleo Qualidade de Vida: Prof^a Neiva, Patrícia, Maiara, Francisco e Fátima, por terem permitido que eu fizesse parte deste projeto. Obrigada pela acolhida.

Aos meus colegas do laboratório de polimorfismo, em especial a Carla que dividiu comigo seu conhecimento técnico, também a Amanda, técnica do laboratório, que me ajudou com as soluções necessárias para o experimento.

A Prof^a Jaqueline e a Ana (técnica) do LabCho, por terem me ajudado nos momentos que precisei.

Agradeço a todos os professores, profissionais e alunos do PPG-Gen que direta ou indiretamente me ajudaram na conclusão dessa dissertação.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

(José de Alencar)

RESUMO

A obesidade é uma epidemia crescente que independe da faixa etária. A obesidade infantil aumenta o risco de morbidade e mortalidade precoce. A obesidade é considerada uma doença crônica complexa. Além dos fatores ambientais como maus hábitos alimentares e sedentarismo, fatores genéticos também contribuem para o desenvolvimento da obesidade. As diretrizes de combate e prevenção a obesidade orientam a ter hábitos alimentares mais saudáveis e a prática de exercícios físicos regulares. A prática de exercícios físicos leva ao aumento de secreção das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que são capazes de ativar a resposta adrenérgica através da interação com os beta receptores (β -ARs). Os β 2-ARs e β 3-ARs estão presentes no tecido adiposo, e sua ativação provoca uma cascata de reações intracelulares promovendo a lipólise. Nesse contexto, alterações nos níveis de expressão ou variantes genéticas nos genes *ADRB2* (que codifica os β 2-ARs) e *ADRB3* (que codifica os β 3-ARs) podem alterar a resposta metabólica aos exercícios físicos. Com base nisso, o objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre os níveis de expressão do gene *ADRB2* e a influência dos polimorfismos Gly16Arg (rs1042713), Glu27Gln (rs1042714) - *ADRB2* e Trp64Arg (rs4994) - *ADRB3*, sobre variáveis antropométricas (índice de massa corporal ajustado para idade e sexo (IMC score-Z), circunferência abdominal (CA), percentual de gordura corporal (%GC)) e cardiometabólicas (pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), perfil lipídico, perfil glicêmico, HOMA-IR (do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*), QUICKI (do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*), TyG (do inglês *triglyceride-glucose index*), proteína C reativa (PCR), vitamina D (VitD) e paratormônio(PTH)) de 216 crianças e adolescentes (com sobrepeso ou obeso) estudantes de escolas de Curitiba e região, submetidos a 12 semanas de programas de exercícios físicos. A diferença de expressão gênica foi estimada por RT-qPCR e as genotipagens foram realizadas por ensaio de discriminação alélica TaqMan. Independentemente dos genótipos o perfil antropométrico e cardiometabólico dos participantes do estudo foram melhorados após aplicação dos programas de exercícios físicos. Os níveis de expressão do gene *ADRB2* não foram modificados em função dos programas de exercícios físicos aplicados ($p=0,492$), porém, indivíduos obesos fisicamente ativos apresentaram maior expressão comparados aos indivíduos obesos sedentários ($p=0,048$). Indivíduos que apresentaram maior aumento nos níveis de expressão do gene *ADRB2* em função dos exercícios físicos perderam mais gordura corporal (%) ($p=0,038$). A análise transversal no momento pré exercícios físicos, indicou associação do alelo Gly16 a menor suscetibilidade a resistência insulínica (RI) ($p=0,04$), enquanto que o genótipo Glu27Glu foi associado a maiores níveis de glicose ($p=0,03$). Após a intervenção física, o genótipo Glu27Glu foi associado a menores níveis TG ($p=0,01$) e menor risco de RI ($p=0,03$), enquanto o alelo Arg64 foi associado a maiores valores de pressão arterial sistólica ($p=0,02$). Em resposta aos exercícios físicos, o genótipo Glu27Glu foi associado a maiores reduções nos níveis de TG ($p=0,001$) e no risco de RI ($p=0,001$), e o alelo Arg64 foi associado ao aumento na sensibilidade insulínica (0,04). Nesse trabalho foi possível observar que as crianças e adolescentes com sobrepeso ou obeso, que foram submetidos aos programas de exercícios físicos, apresentaram redução do risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* do tipo 2 e doenças cardiovasculares. Também foi possível observar que embora os níveis de expressão do gene *ADRB2* não tenham

aumentado significativamente em função dos exercícios físicos, naqueles indivíduos cuja expressão foi maior houve uma melhor resposta em termos de redução de gordura corporal. Além disso, diferentes alelos e genótipos dos genes *ADRB2* e *ADRB3* apresentaram associação com variáveis do perfil cardiometabólico e antropométrico independentemente da prática de exercícios físicos ou em resposta a ela. Dessa forma, é possível concluir que os níveis de expressão do gene *ADRB2* e alelos e genótipos dos polimorfismos investigados influenciaram a responsividade aos programas de exercícios físicos aplicados a crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso que participaram desse estudo.

Palavras-chave: obesidade, expressão gênica, polimorfismo, *ADRB2*, *ADRB3*, rs1042713, rs1042714, rs4994, exercício físico, perfil antropométrico, perfil cardiometabólico.

ABSTRACT

Obesity is a growing epidemic regardless of age. Childhood obesity increases the risk of early morbidity and mortality. Obesity is considered a complex chronic disease. In addition to environmental factors such as poor eating habits and physical inactivity, genetic factors also contribute to the development of obesity. The guidelines for combating and preventing obesity guide you to have healthier eating habits and to practice regular physical exercises. The practice of physical exercises leads to increased secretion of catecholamines (adrenaline and norepinephrine), which are capable of activating the adrenergic response through interaction with beta receptors (β -ARs). B2-ARs and β 3-ARs are present in adipose tissue, and their activation causes a cascade of intracellular reactions promoting lipolysis. In this context, changes in expression levels or genetic variants in the *ADRB2* (which encodes β 2-ARs) and *ADRB3* (which encodes β 3-ARs) genes can alter the metabolic response to physical exercises. Based on this, the objective of this study was to evaluate the relationship between the levels of expression of the *ADRB2* gene and the influence of polymorphisms Gly16Arg (rs1042713), Glu27Gln (rs1042714) - *ADRB2* and Trp64Arg (rs4994) - *ADRB3* on anthropometric variables (body mass index adjusted for age and sex (BMI Z-score), waist circumference (WC), body fat percentage (% BF)) and cardiometabolic (systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), lipid profile, glycemic profile, HOMA-IR (from English homeostasis model assessment of insulin resistance), QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), TyG (triglyceride-glucose index), C-reactive protein (CRP), vitamin D (VitD) and parathormone (PTH)) of 216 children and adolescents (overweight or obese) students from schools in Curitiba and region, submitted to physical exercise programs. The difference in gene expression was estimated by RT-qPCR, and genotyping was performed by disc test allelic elimination TaqMan. Regardless of the genotypes, the anthropometric and cardiometabolic profiles of the study participants were improved after application of physical exercise programs. The expression levels of the *ADRB2* gene were not modified according to the physical exercise programs applied ($p = 0.492$), however, physically active obese individuals showed greater expression compared to sedentary obese individuals ($p = 0.048$). Individuals who showed a greater increase in the expression levels of the *ADRB2* gene as a result of physical exercises lost more body fat (%) ($p = 0.038$). The cross-sectional analysis at the moment before physical exercises indicated an association of the Gly16 allele with lower susceptibility to insulin resistance (IR) ($p = 0.04$), while the Glu27Glu genotype was associated with higher glucose levels ($p = 0.03$). After physical intervention, the Glu27Glu genotype was associated with lower TG levels ($p = 0.01$) and lower IR ($p = 0.03$). The Arg64 allele was associated with higher values of systolic blood pressure ($p = 0.02$). In response to physical exercises, the Glu27Glu genotype was associated with greater reductions in TG levels ($p = 0.001$) and in IR ($p = 0.001$), and the Arg64 allele was associated with increased insulin sensitivity (0.04). In this work, it was possible to observe that overweight or obese children and adolescents who were submitted to physical exercise programs presented a reduced risk for the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. It was also possible to observe that although the expression levels of the *ADRB2* gene did not increase significantly as a function of physical exercises, in those individuals whose expression was higher, there was a better response in terms of reducing body fat. In addition, different alleles and genotypes of the *ADRB2* and *ADRB3* genes

were associated with variables of the cardiometabolic and anthropometric profile regardless of the practice of physical exercises or in response to it. Thus, it is possible to conclude that the expression levels of the *ADRB2* gene and alleles and genotypes of the investigated polymorphisms influenced the responsiveness to the physical exercise programs applied to obese and overweight children and adolescents who participated in this study.

Keywords: obesity, gene expression, polymorphism, *ADRB2*, *ADRB3*, rs1042713, rs1042714, rs4994, physical exercise, anthropometric profile, cardiometabolic profile.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 - ADIPÓCITOS DO TECIDO BRANCO E MARROM. | 23 |
| FIGURA 2 - COMPONENTES ESTRUTURAIS DAS LIPOPROTEÍNAS..... | 27 |
| FIGURA 3 - TAMANHO E DENSIDADE DAS LIPOPROTEÍNAS..... | 28 |
| FIGURA 4 - VIA ENDÓGENA E EXÓGENA DO METABOLISMO DE LIPÍDEOS. ... | 30 |
| FIGURA 5 - β -AR ADRENÉRGICO ACOPLADO A PROTEÍNA G | 38 |
| FIGURA 6 - CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO GENE <i>ADRB2</i> E DA PROTEÍNA RECEPTOR β 2-ADRENÉRGICO. | 40 |
| FIGURA 7 - CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO GENE <i>ADRB3</i> E DA PROTEÍNA DO RECEPTOR β 3-ADRENÉRGICO..... | 45 |
| FIGURA 8 - DESIGN DO ESTUDO. | 52 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA DE DO PERFIL LIPIDICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (ENTRE 2 E 19 ANOS DE IDADE). | 34 |
| TABELA 2 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Arg16Gly rs1042713. | 42 |
| TABELA 3 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Gln27Glu rs1042714. | 42 |
| TABELA 4 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO rs4994 DO GENE <i>ADRB3</i> | 46 |
| TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS GERAIS, MÉDIA \pm DP DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA. | 54 |
| TABELA 6 - TÉCNICAS UTILIZADAS PARA OBTENÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS. | 57 |
| TABELA 7 - MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO. | 59 |
| TABELA 8 - CONCENTRAÇÕES E QUANTIDADES UTILIZADAS NA REAÇÃO DE AMPLIFICAÇÃO. | 59 |
| TABELA 9 - INFORMAÇÕES E CARACTERÍSTICAS DOS POLIMORFISMOS INVESTIGADOS. | 60 |
| TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS PARA CADA UM DOS POLIMORFISMOS ESTUDADOS. | 60 |
| TABELA 11 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE <i>ADRB3</i> | 109 |
| TABELA 12 - ANÁLISES TRANSVERSAIS E LONGITUDINAL DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DOS PARTICIPANTES AGRUPADAS POR GENÓTIPOS DO GENE <i>ADRB3</i> | 110 |

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| %GC | - Percentual de gordura corporal |
| β -AR | - β -adrenorreceptor |
| β 2-AR | - β -adrenorreceptor 2 |
| β 3-AR | - β -adrenorreceptor 3 |
| ADRB2 | - Gene do adrenoreceptor beta 2 |
| ADRB3 | - Gene do adrenoreceptor beta 3 |
| AGL | - Ácido graxo livre |
| cAMP | - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico |
| CA | - Circunferência abdominal |
| CT | - Colesterol total |
| DCV | - Doença cardiovascular |
| DM2 | - Diabetes mellitus tipo 2 |
| GLI | - Glicose |
| GPCRs | - do inglês <i>G protein-coupled receptors</i> |
| GWAS | - do inglês <i>genome-wide association studies</i> |
| HDL-C | - do inglês <i>high density lipoprotein cholesterol</i> |
| HF | - Hipercolesterolemia familiar |
| IDL-C | - do inglês <i>Intermediate density lipoprotein cholesterol</i> |
| IMC-Z | - Índice de massa corporal escore z |
| INS | - Insulina |
| LCAT | - Lecitina-colesterol-aciltransferase |
| LDL-C | - do inglês <i>low density lipoprotein cholesterol</i> |
| LEP | - Leptina |
| LEPR | - Receptor de leptina |
| LHS | - Lipase hormônio sensível |
| LPL | - Lipoproteína lipase |
| NQV | - Núcleo de qualidade de vida |
| OMS | - Organização mundial da saúde |
| PAD | - Pressão arterial diastólica |
| PAS | - Pressão arterial sistólica |
| PWS | - Síndrome de Prader Willi |
| QM | - Quilomícron |

RI - Resistência insulínica
SNP - do inglês *single nucleotide polymorphism*
TAB - Tecido adiposo branco
TAM - Tecido adiposo marrom
TG - Triglicerídeos
VLDL-C - do *inglês very low density lipoprotein cholesterol*
WHO - World health organization

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL | 18 |
| 2.1.1 | Objetivos específicos | 18 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 19 |
| 3.1 | OBESIDADE..... | 19 |
| 3.1.1 | Obesidade Infantil..... | 21 |
| 3.2 | METABOLISMO ENERGÉTICO..... | 22 |
| 3.2.1 | Tecido adiposo | 22 |
| 3.2.2 | Metabolismo dos carboidratos | 24 |
| 3.2.3 | Metabolismo dos lipídeos | 26 |
| 3.3 | DISTÚBIOS METABÓLICOS..... | 31 |
| 3.3.1 | Resistência Insulínica | 32 |
| 3.3.2 | Dislipidemias..... | 33 |
| 3.4 | EXERCÍCIO FÍSICO E A RESPOSTA ADRENÉRGICA..... | 36 |
| 3.4.1 | GENES <i>ADRB2</i> E <i>ADRB3</i> | 40 |
| 3.4.2 | Expressão do gene <i>ADRB2</i> | 47 |
| 4 | JUSTIFICATIVA | 50 |
| 5 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 52 |
| 5.1 | DELINEAMENTO DO ESTUDO | 52 |
| 5.2 | PARTICIPANTES DO ESTUDO | 53 |
| 5.3 | PROGRAMAS DE EXERCÍCIOS FÍSICOS | 55 |
| 5.4 | PERFIL ANTROPOMÉTRICO | 57 |
| 5.5 | PERFIL CARDIOMETABÓLICO..... | 58 |
| 5.6 | EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DOS SNPS | 59 |
| 5.7 | EXTRAÇÃO DE MRNA E RT-QPCR..... | 61 |
| 5.8 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 62 |
| 6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 63 |
| 6.1 | CAPÍTULO 1..... | 63 |
| 6.2 | RESULTADOS E DISCUSSÕES COMPLEMENTARES..... | 109 |
| 7 | CONCLUSÕES | 114 |

| | |
|---|------------|
| REFERÊNCIAS | 115 |
| APÊNDICE 1 - TESTES DE COMPARAÇÃO DE MÉDIAS | 132 |
| ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HC/UFPR..... | 138 |
| ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DOM BOSCO..... | 139 |

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição médica definida pelo acúmulo anormal ou excessivo de massa gorda, trazendo riscos a saúde (WHO, 2000). A obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de comorbidades e mortalidade (DE LORENZO et al., 2019; RABACOW; AZEREDO; REZENDE, 2019).

Em 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 39%, da população mundial estava acima do peso e 13% eram obesos (WHO, 2016). Os dados em crianças também são alarmantes. Neste mesmo ano, a prevalência da obesidade em crianças e adolescentes americanos foi de 18,4% e 20,6% respectivamente (HALES et al., 2017). Em 2017 a prevalência de crianças com sobrepeso e obesidade foi de 16,6% (norte europeu), 16,4% (centro-oeste asiático) e 35,5% (sul europeu). Na região sul do Brasil entre os anos de 2014-2016 a prevalência de sobrepeso entre as de crianças e adolescentes foi de 10,6% e de obesidade foi de 9,4% (FRADKIN et al., 2018).

A obesidade na infância predispõe ao desenvolvimento precoce de diversas doenças como asma (LANG et al., 2018), doença hepática não gordurosa (UPPAL; MANSOOR; FURUYA, 2016), hipertensão (BRADY, 2017), dislipidemia (COOK; KAVEY, 2011), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (PULGARON; DELAMATER, 2014) e doenças cardiovasculares (RAJ, 2012). Tais complicações podem levar à morte prematura na fase adulta (ABDULLAH et al., 2011; PARK, M. H. et al., 2012).

As medidas de combate e tratamento da obesidade infantil devem incluir mudanças nos hábitos alimentares e aumento da atividade física (HALPERN et al., 2010). Os principais efeitos metabólicos decorrentes da prática regular de exercícios são: reduções dos estoques de gordura, aumento do gasto calórico, aumento da taxa metabólica de repouso, aumento da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina, além de diminuir o estado inflamatório (BRAY et al., 2018).

O exercício físico aumenta a secreção de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) que ativam a resposta adrenérgica, agindo diretamente no metabolismo energético, estimulando a queima de calorias. As catecolaminas

interagem com os receptores β -adrenérgicos (β -AR) que ficam acoplados à proteína Gs transmembrana (MOURA; AUGUSTO; VIDAL, 2011). Essa ligação desencadeia uma cascata de reações promovendo a lipólise, liberação de insulina, termogênese e reações metabólicas nos processos adaptativos tanto em repouso quanto em resposta ao exercício (CICCARELLI et al., 2013; NETO; RASCADO; BENDHACK, 2006).

A etiologia da obesidade é multifatorial (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Fatores ambientais como maus hábitos alimentares e inatividade física contribuem para um balanço energético positivo, e o excesso de energia é armazenado no tecido adiposo, favorecendo o aumento da gordura corporal e da obesidade (SEAMAN, 2013). Fatores genéticos também contribuem nesse contexto, já que variantes genéticas podem causar perturbações metabólicas associadas à diminuição do metabolismo (WASIM et al., 2016), aumentando a suscetibilidade ao acúmulo de gordura (CASTILLO et al., 2017) e outros distúrbios metabólicos associados, como desencadeamento de processos inflamatórios, resistência insulínica e dislipidemias (HARVEY; FERRIER, 2012).

Com base nisso, vários estudos sugerem que variantes genéticas nos genes dos receptores β -ARs, podem influenciar diferentemente o metabolismo energético (IWAMOTO et al., 2001; MITRA; TAN; AMINI, 2019; OGURI; TACHI; MATSUOKA, 2013; WU et al., 2009) e a composição corporal em obesos (HSIAO; LIN, 2014; MIRRAKHIMOV et al., 2011; ZHANG; WU; YU, 2014). Além disso, alguns estudos de interação gene-ambiente encontraram variação na resposta metabólica ao exercício físico em função da presença de variantes genéticas específicas (LI, S. et al., 2010; LIN et al., 2019; RASK-ANDERSEN et al., 2017).

Diante do exposto, o presente trabalho propõe avaliar a relação entre polimorfismos no gene *ADRB2* (Arg16Gly e Gln27Glu) e no gene *ADRB3* (Trp64Arg), bem como a expressão do gene *ADRB2*, e variáveis do perfil antropométrico e metabólico de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obeso submetidos a programas de exercícios físicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar se há relação entre o nível de expressão do gene *ADRB2*, variantes alélicas desse gene e também do gene *ADRB3*, e o perfil antropométrico e cardiometabólico de adolescentes obesos/sobrepeso submetidos a programas de exercícios físicos.

2.1.1 Objetivos específicos

- Avaliar se os níveis de expressão do gene *ADRB2* variam em resposta aos programas de exercícios físicos aplicados.
- Investigar se há relação entre os níveis de expressão do gene *ADRB2* e o perfil antropométrico e cardiometabólico das crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade avaliados nos diferentes momentos do estudo.
- Investigar se há associação das variantes Arg16Gly (rs1042713; G>A) e Gln27Glu (rs1042414; C>G) do gene *ADRB2*; Trp64Arg (rs4994; T>C) do gene *ADRB3*, e perfil antropométrico e cardiometabólico dos participantes do estudo, antes e após a aplicação dos programas de exercícios físicos.
- Verificar se a resposta do perfil antropométrico e cardiometabólico dos participantes do estudo, frente à aplicação dos programas de exercícios físicos, variam em função dos diferentes genótipos dos polimorfismos investigados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo num nível que compromete a saúde dos indivíduos (WHO, 2000). O diagnóstico da obesidade é realizado de forma simples, através do cálculo do IMC = $(\text{peso (kg)})/(\text{altura (cm)}^2)$, o indivíduo é considerado com sobrepeso quando o IMC for ≥ 25 e obeso quando o IMC for ≥ 30 (WHO, 2017).

Dados de 2016 sobre Organização Mundial da Saúde (OMS) revelaram que a obesidade está presente em 13% da população mundial, provocando a morte de 2,8 milhões de pessoas por ano (WHO, 2016).

Em um levantamento mundial da população obesa, realizado por Finucane et al. (2011), foi possível observar que a menor taxa de adultos obesos foi encontrada na população do sudoeste asiático (3%) enquanto o continente americano apresentou a maior frequência de adultos obesos do mundo, que foi de 26%. Na América Latina, 59,5% estavam com excesso peso e 24,1% estavam obesos em 2016 (FAO, 2019). No Brasil, no período de 2006 a 2012, a prevalência da obesidade na população adulta aumentou de 11,6% para 17,4%, respectivamente, representando um aumento médio de 0,89% ao ano (MS, 2012). Atualmente 55,4% da população brasileira encontra-se com sobrepeso e 20,3% está obesa (MS, 2020).

Entre as causas da obesidade, alguns fatores relacionados ao estilo de vida moderno propiciam esse acentuado crescimento: em geral, a população está consumindo mais alimentos de alto teor calórico e exercitando-se cada vez menos (CARVALHO et al., 2013). Ocorre então o desequilíbrio do balanço energético: o número de calorias consumidas é superior ao número de calorias utilizadas para a obtenção de energia, provocando ganho de peso excessivo (SKOLNIK; RYAN, 2014).

O nível de comprometimento dessa balança energética depende em partes da constituição genética individual. Subjacente ao saldo energético

resultante da ingestão e gasto, encontram-se variantes nos genes cujos produtos participam das vias metabólicas envolvidas no aproveitamento e gasto energético, determinando maior ou menor eficiência em manter um balanço energético que favoreça a homeostase (CASTILLO et al., 2017). Presença de determinadas variantes genéticas podem causar variações (grandes ou pequenas) na eficiência dessas vias, o que pode corresponder a menor ou maior suscetibilidade ao desenvolvimento da obesidade, e maior ou menor resistência ao seu tratamento (PARK, J. H. et al., 2017).

Sendo assim, diferentes genótipos podem influenciar na forma de distribuição de gordura, taxa metabólica de repouso, habilidade de utilizar a energia dos alimentos, composição corporal, atividade do tecido adiposo, lipólise e no comportamento alimentar (AGRAS et al., 2004), fatores importantes na gênese da obesidade. A genética nesse contexto pode ter papel principal (causas monogênicas sindrômicas) ou ser compreendida como mais um fator contribuinte, como no caso da obesidade de origem complexa, sendo esse tipo a mais comum (THAKER, 2017).

Outros fatores, que não a variação na sequência desses genes, tais como a regulação induzida por mecanismos epigenéticos/nutrigenômicos (CARSON; LAWSON, 2018), e outros tais como as relações com a microbiota (CHRISTENSEN et al., 2018) também contribuem nesse contexto. Nesse sentido, estudos indicam que a herdabilidade da obesidade de causa multifatorial pode variar de 57 % a 77% em diferentes regiões do mundo e em diferentes faixas etárias (SILVENTOINEN et al., 2017).

A obesidade gera danos e riscos para a saúde, devido à sua relação com desordens metabólicas, como por exemplo, alterações nos níveis de lipídeos sanguíneos e resistência à insulina. Os efeitos metabólicos adversos causados pela obesidade podem resultar em aumento do risco de diabetes tipo 2, diversas formas de câncer, doença hepática gordurosa, distúrbios hormonais, hipertensão, doenças cardiovasculares (DCV), e consequentemente, aumento da mortalidade (FLEGAL et al., 2007).

Perante essa problemática, a atividade física tem sido utilizada como importante ferramenta na prevenção e no tratamento da obesidade, por atuar

na melhoria da aptidão cardiorrespiratória, da composição corporal, do bem-estar psicossocial, entre outros (KELLEY; KELLEY, 2013). A prática de exercício físico promove muitos benefícios à saúde por modificar positivamente o índice de massa corporal (IMC) e a atividade metabólica, atenuando as comorbidades associadas ao excesso de peso (ALBERGA; SIGAL; KENNY, 2011). No entanto, os fatores genéticos não podem ser modificados, neste caso a prática de exercício físico produz diferentes respostas a diferentes genótipos (KIM; LEE; KIM, 2018).

3.1.1 Obesidade Infantil

Mais de 340 milhões de crianças e adolescentes com idade entre 5 a 19 anos encontravam-se acima do peso ou obesas em 2016 (WHO, 2018). Na América Latina cerca de 25,4% dos adolescentes estão com sobrepeso, e no Brasil 21,1% dos adolescentes tem sobrepeso e 8,6% estão com sobrepeso (FERRARI et al., 2020).

É possível observar o aumento da prevalência e incidência mundial da obesidade, pois o número de obesos entre 5 a 19 anos aumentou drasticamente nas últimas décadas: de 11 milhões em 1975 para 124 milhões em 2016 (WHO, 2016), em paralelo, ocorre também aumento das complicações e comorbidades associadas à obesidade (KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013).

A obesidade infantil é diagnosticada através do IMC, que é convertido em IMC escore-z (IMC-Z) que considera peso, altura, idade e o sexo da criança. De acordo com a OMS, a criança ou adolescente é considerado com peso normal (eutrófico) quando seu IMC-Z encontra-se entre -2 e +1, acima do peso quando está superior a +1, e obeso quando se está acima de +2 (WHO, 2007).

O sobrepeso e a obesidade pediátrica são preocupantes, devido às consequências imediatas e tardias para a saúde, além do mais, a obesidade infantil tende a permanecer na vida adulta em 52% dos casos quando não tratada (MUST et al., 1992), tornando-se um fator de risco, para doenças

relacionadas à obesidade e suas complicações (YANOVSKI, 2015). As doenças associadas à obesidade, dificilmente observadas em crianças, estão cada vez mais presentes, incluindo apneia do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, e doenças cardiovasculares (HALPERN et al., 2010; MAGGIO et al., 2014; YANOVSKI, 2015).

Como na maioria dos casos a obesidade infantil persiste na vida adulta (FREEDMAN et al., 2007), ela também está associada ao aumento da morbidade e mortalidade a longo prazo (REILLY et al., 2018). Por todas essas razões, mostra-se crucial compreender as causas e consequências da obesidade infantil. Ações governamentais devem ser implementadas em todo o mundo, visando a prevenção da obesidade em crianças e adolescentes.

3.2 METABOLISMO ENERGÉTICO

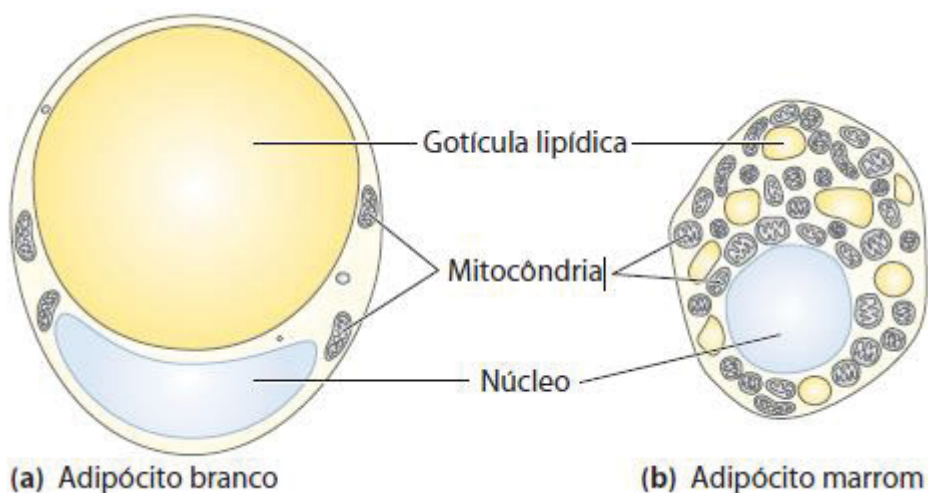
3.2.1 Tecido adiposo

O tecido adiposo tem papel fundamental na regulação da homeostase da energia sistêmica, sendo o principal local de armazenamento energético, onde é depositado o excesso de energia na forma de triglicerídeos (JUNG; CHOI, 2014). Esse tecido está localizado predominantemente sob a pele, na cavidade abdominal, no músculo esquelético, ao redor dos vasos sanguíneos e nas glândulas mamárias (HARVEY; FERRIER, 2012; VOET; VOET, 2013). Ademais, é constituído por vários tipos de células, incluindo os adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais e células do sistema imune (LONGO et al., 2019).

Existem dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM), e ambos apresentam diferenças morfológicas e funcionais. O TAB é amplamente distribuído pelo corpo, seus adipócitos são esféricos preenchidos com uma única gota lipídica, que ocupa até 65% do conteúdo celular (Figura 1), exercendo várias funções no organismo, mas a principal é o estoque de energia. O TAM têm como principal função a regulação

da termogênese, apresenta adipócitos menores, armazenam os triglicerídeos (TGs) em várias gotículas pequenas, e possuem muitas mitocôndrias (NELSON; COX, 2014).

FIGURA 1 - ADIPÓCITOS DO TECIDO BRANCO E MARROM.



FONTE: Nelson; Cox (2014)

O número total de adipócitos é estabelecido durante adolescência e é maior em pessoas que eram obesas quando crianças, tornando-se outra razão para preocupação com a obesidade infantil. Na fase adulta, cerca de 10% dos adipócitos são renovados anualmente; no entanto, o número de adipócitos permanece constante, independentemente da massa corporal individual (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

O tecido adiposo exerce funções endócrinas importantes, secretando hormônios peptídicos, chamados de adipocinas, que estão envolvidas nos mecanismos que controlam o metabolismo energético e o comportamento alimentar (LONGO et al., 2019). A Leptina, por exemplo, é uma adipocina envolvida na homeostase energética, e em condições fisiológicas normais reduz o apetite e estimula o gasto de energia (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). Outra adipocina bem conhecida é a adiponectina, secretada pelos adipócitos, que aumenta a captação de ácidos graxos pelas células musculares, sensibiliza outros órgãos para os efeitos da insulina, protege contra a aterosclerose e inibe respostas inflamatórias (JUNG; CHOI, 2014).

No balanço energético positivo prolongado, o tecido adiposo pode se remodelar, afim de suportar o excesso de energia, podendo haver o aumento no tamanho (hipertrofia) ou no número de adipócitos (hiperplasia) (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014), até atingirem um limiar, no qual não conseguem mais incorporar os lipídeos, devido às limitações de expansão das células e tecidos. Esse processo pode acarretar uma série de alterações na secreção de adipocinas, morte dos adipócitos, hipóxia e alterações no fluxo dos ácidos graxos (AGs) (JUNG; CHOI, 2014).

Essa desregulação favorecerá a deposição de gordura ectópica em outros tecidos (fígado, musculo esquelético e coração) e na cavidade abdominal entre as vísceras (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016), podendo levar ao desenvolvimento à resistência insulínica (RI), aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV) (LONGO et al., 2019). Além disso, também pode desencadear processos inflamatórios através do recrutamento de células do sistema imune (JUNG; CHOI, 2014).

O acúmulo e perda de gordura pelos adipócitos é resultado de processos metabólicos complexos, portanto sofre influência de múltiplos fatores. Nesse contexto, a insulina e a lipoproteína lipase (LPL) exercem papel chave (MANCINI, 2015). A insulina estimula a lipogênese ativando a LPL, que retira ácidos graxos das lipoproteínas séricas ricas em TGs, promovendo a entrada de glicose no adipócito e reduzindo a lipólise por meio da inibição da enzima lipase hormônio sensível (LHS) (MCARDLE, 2017).

Por outro lado, o jejum prolongado ou a prática de exercícios físicos promovem aumento nos níveis séricos das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), capazes de estimular a mobilização de gordura via ativação de receptores β -adrenérgicos (β -ARs) (POWERS; HOWLEY, 2014). A resposta dos β -ARs ativa a fosforilação da LHS e da perilipina, resultando na hidrólise do TG em ácidos graxos livres (AGLs), que serão liberados na corrente sanguínea (MANCINI, 2015).

3.2.2 Metabolismo dos carboidratos

Os carboidratos são as moléculas orgânicas mais abundantes na natureza, e desempenham papéis essenciais como: fornecimento de energia, disponibilização de componentes de membranas celulares, sinalização intercelular, efeito poupador de proteínas, inibição da formação de corpos cetônicos, além de serem precursores de ácidos graxos (FILHO, 2016). São os principais macronutrientes que fornecem energia ao organismo e, portanto, o consumo excessivo pode contribuir para o ganho de peso (VAN DAM; SEIDELL, 2007).

Existem várias formas de carboidratos, os mais simples (monossacarídeos e dissacarídeos) conhecidos como açúcares, e os mais complexos (oligossacarídeos e polissacarídeos) ricos em amido e fibras alimentares (FILHO, 2016). Carboidratos complexos presentes no arroz integral, pão integral, legumes e folhas verdes têm baixo índice glicêmico, também conhecido como bons carboidratos (MOHAN et al., 2018) devido a maior quantidade de fibras, é possível obter quantidades mais baixas de açúcares, liberados lentamente, sem picos, garantindo energia e saciedade por mais tempo (MANCINI, 2015).

Por outro lado, carboidratos simples contidos no trigo refinado, alimentos processados, açúcar, biscoitos, doces, bebidas açucaradas, arroz branco e batatas fritas são carboidratos com alto índice glicêmico (MANCINI, 2015). Esses alimentos provocam respostas glicêmicas e insulinêmicas mais altas e promovem o desenvolvimento da obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (MOHAN et al., 2018). A glicose é o carboidrato mais importante utilizado pela maioria das células (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014), e sua obtenção pode ocorrer por via endógena ou exógena.

A via exógena se dá através ingestão oral de carboidratos. A glicose transita para o estômago, e depois para o intestino, onde é absorvida e transportada para a circulação sanguínea (ULUSEKER et al., 2018). A presença de glicose no sangue induz a secreção de insulina, que é secretada pelas células β pancreáticas, e seu papel principal é a absorção da glicose pelos tecidos (HARVEY; FERRIER, 2012).

O transporte de glicose para o interior das células no tecido adiposo e muscular, por sua vez, é dada através do transportador GLUT4, que é dependente de insulina, já nas células hepáticas é o GLUT2 que permite difusão rápida (NELSON; COX, 2014). A degradação da glicose ocorre em dois estágios, no primeiro estágio a glicose é fosforilada em glicose-6-fosfato (que pode ser desfosforilada para gerar glicose livre ou polimerizada pela enzima glicogênio sintase para formar glicogênio) que sofre sucessivas reações até ser convertida em duas moléculas de piruvato. No segundo estágio o piruvato é oxidado pela coenzima A, formando uma molécula de acetil-CoA para produção de ATP ou servir de precursora para ácidos graxos (MCARDLE, 2017). O excesso de lipídeos causa interferência no transporte da glicose para o interior da célula causando hiperglicemia e hiperinsulinemia (YARIBEYGI et al., 2019).

A glicose pode ser obtida endogenamente, após jejum prolongado, o glucagon promove a quebra do glicogênio estocado, que é degradado em glicose-6-fosfato e em seguida em glicose (GROMADA; FRANKLIN; WOLLHEIM, 2007). O glucagon é um hormônio secretado pelas células alfa do pâncreas quando os níveis séricos da glicose estão diminuídos, e é inibido pela hiperglicemia e hiperinsulinemia (ULUSEKER et al., 2018). Além do glicogênio, a glicose também pode ser obtida através de moléculas de glicerol provenientes da degradação de TGs dos adipócitos, ou dos aminoácidos oriundos da degradação de proteínas, ambos entram na via da gliconeogênese (SHARABI et al., 2015).

3.2.3 Metabolismo dos lipídeos

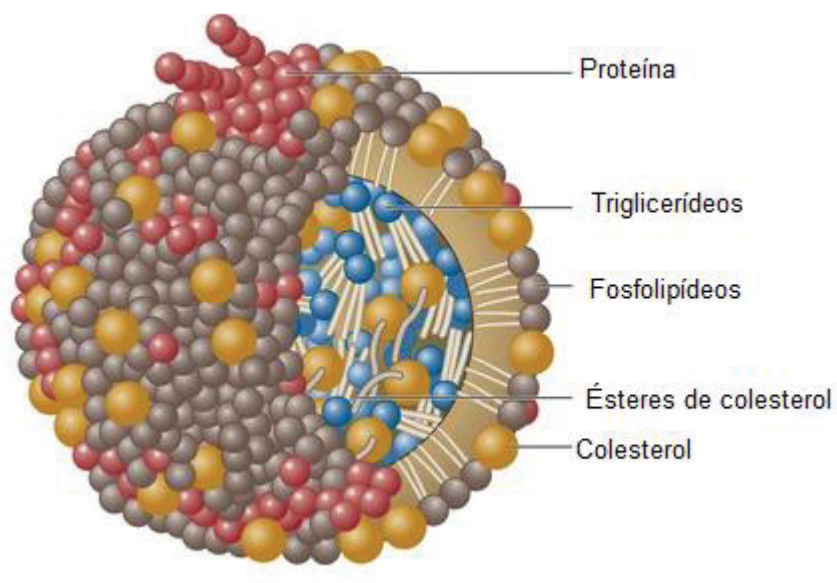
Os lipídeos estão presentes na maioria dos alimentos, sendo uma importante fonte de energia para o corpo, além disso desempenham outras funções no organismo como veículos de vitaminas lipossolúveis, estrutura das barreiras celulares e hormônios esteróides (FILHO, 2016; HARVEY; FERRIER, 2012). Compreender a função dos lipídeos no organismo é essencial para entender como desequilíbrios do metabolismo de tais podem desencadear

problemas à saúde, como aterosclerose e obesidade (HARVEY; FERRIER, 2012; MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014).

Os triacilgliceróis, também chamados de gorduras ou TGs, constituem 90% dos lipídeos provenientes da dieta (via exógena), e fornecem mais energia do que carboidratos ou proteínas (VOET; VOET, 2013). São de natureza hidrofóbica, e devido a isso, unem-se às apolipoproteínas, formando um complexo denominado lipoproteína para serem transportadas no plasma sanguíneo (BAYNES; DOMINICZAK; MACEDO, 2010).

As lipoproteínas são macromoléculas esféricas, cujo interior é composto por TGs e ésteres de colesterol, enquanto a camada externa é formada por fosfolípidos e colesterol não esterificado, além de apolipoproteínas inseridas em sua superfície (Figura 2) (ZIPES et al., 2018).

FIGURA 2 - COMPONENTES ESTRUTURAIS DAS LIPOPROTEÍNAS.

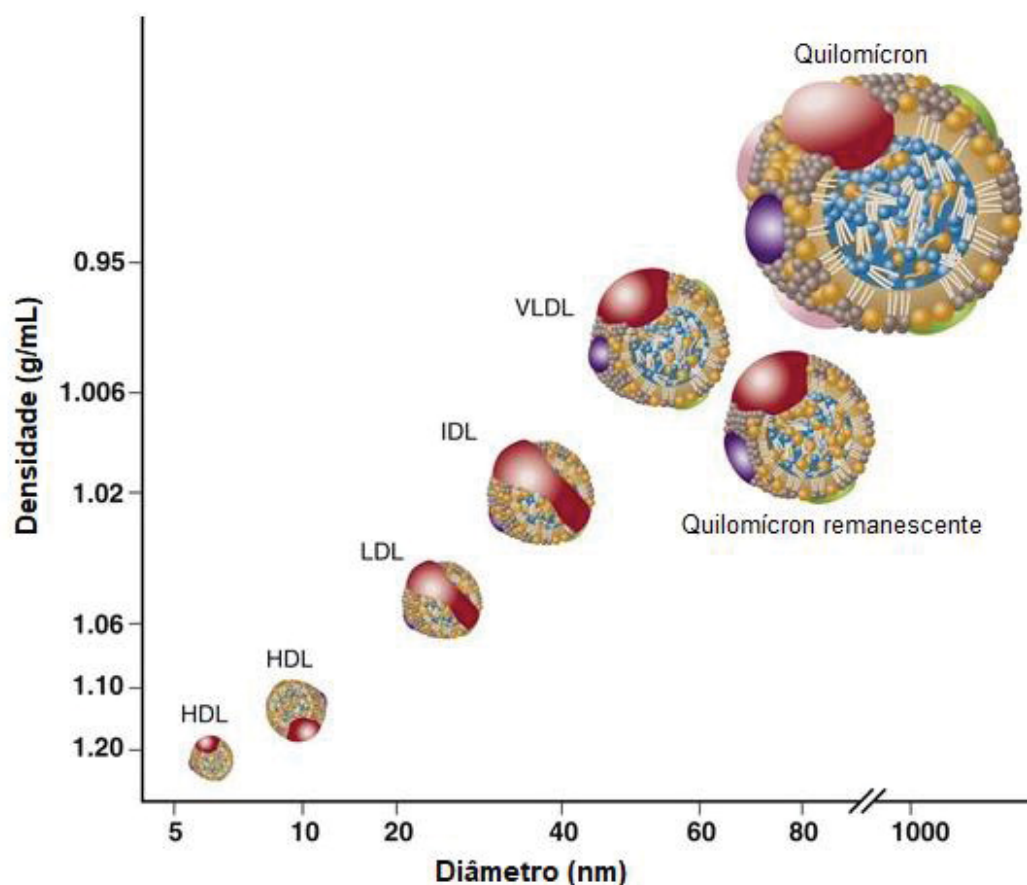


FONTE: adaptado de ZIPES et al., 2018

As lipoproteínas variam em tamanho e composição, e são classificadas de acordo com sua densidade ilustrado na figura 3, sendo divididas em: quilomícrons (QM), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL do inglês *very low density lipoprotein*), lipoproteína de densidade intermediária (IDL do inglês *Intermediate density lipoprotein*), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, do

inglês *low density lipoprotein cholesterol*), lipoproteína de alta densidade (HDL-C, do inglês *high density lipoprotein cholesterol*) (NELSON; COX, 2014). Os lipídeos podem ser obtidos por via exógena ou endógena.

FIGURA 3 – TAMANHO E DENSIDADE DAS LIPOPROTEÍNAS.



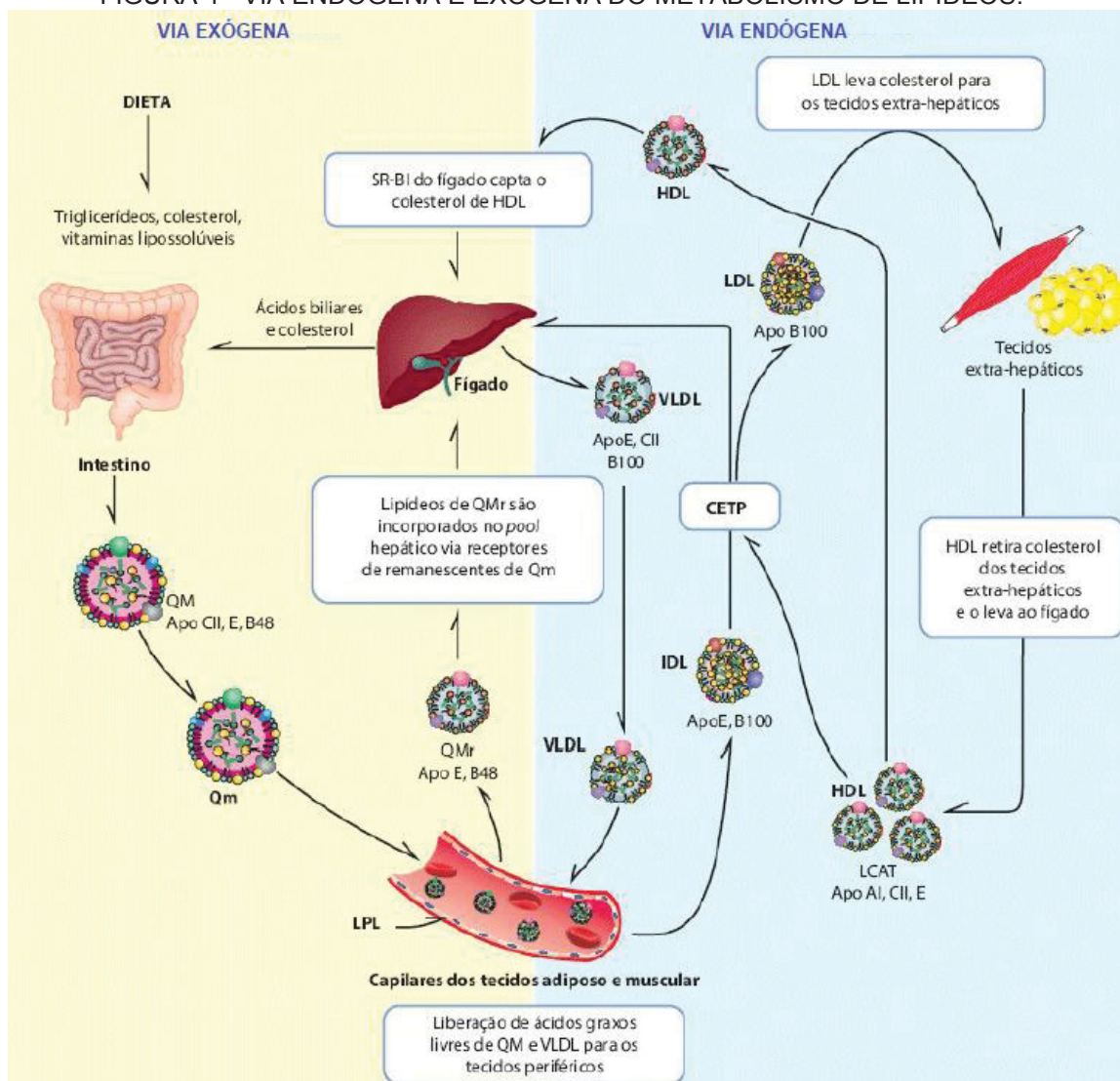
FONTE: adaptado ZIPES et al., 2018

Os TG provenientes da dieta (via endógena) sofrem a ação, das enzimas lipases lingual e gástrica, que convertem os lipídeos em diacilgliceróis e AGL, os quais seguem para o intestino onde serão emulsificados (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014).

Os sais biliares produzidos pelo fígado, e secretados pela vesícula biliar no lúmen do intestino, emulsificam os lipídeos, tornando-os solúveis em meio aquoso, favorecendo sua absorção intestinal e seu transporte no sangue (HARVEY; FERRIER, 2012; MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014)

No intestino, os TGs são absorvidos pelos enterócitos e transformados em quilomícrons, que são então liberados por exocitose na linfa e, por fim, entram na corrente sanguínea para distribuição nos tecidos (SILVERTHORN, 2010). Os quilomícrons remanescentes, desprovidos da maioria dos seus TGs, mas ainda contendo colesterol e apolipoproteínas, encaminham-se para o fígado, onde são degradados. Os TGs remanescentes poderão ser oxidados a fim de gerar energia ou síntese de corpos cetônicos. Por sua vez o colesterol pode ser processado de diversas maneiras, entre elas, pode ser armazenado como fonte de energia, oxidado a ácidos biliares, secretado inalterado na bile ou retornado à via endógena (Figura 4) (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014).

FIGURA 4 - VIA ENDÓGENA E EXÓGENA DO METABOLISMO DE LIPÍDEOS.



FONTE: adaptado, FILHO, 2016

NOTA: os lipídios provenientes da dieta são transportados através dos quilomícrons, e distribuído para os tecidos pela circulação sanguínea, sofrem hidrólise pela lipase, liberando AGs livres e glicerol. Os remanescentes de quilomícrons são captados pelo fígado, e são exportados na forma de VLDL. Essas lipoproteínas seguem para a maioria dos tecidos onde são hidrolisadas pela lipase, tornando-se remanescentes de VLDL (IDL). Estas podem ir direto para o fígado ou, em caso de perda adicional de TG, transformarem-se em LDL. A LDL pode ir para o fígado ou ser captada pelos tecidos extra-hepáticos. O colesterol pode retornar desses tecidos para o fígado pela HDL ou para LDL através da CEPT.

No fígado (via endógena) os TGs provenientes da lipogênese (síntese de AGLs a partir dos carboidratos), bem como os AGLs consumidos em excesso ou AGLs remanescentes dos quilomícrons juntam-se ao colesterol e apolipoproteínas (apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE) para serem exportados na forma de VLDL (NELSON; COX, 2014). A VLDL é liberada na

corrente sanguínea e segue para a maior parte dos tecidos (principalmente tecido adiposo e músculo esquelético), onde os TG são hidrolisados pela lipoproteína lipase (LPL) dando origem a AGL e glicerol que são absorvidos para produção ou estoque de energia (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2014).

Devido à hidrólise sofrida em decorrência da distribuição de TG para os tecidos, as partículas lipoproteicas ficam menores e tornam-se remanescentes de VLDL, também chamados de IDL, que são removidas da corrente sanguínea pelo fígado através de receptores que reconhecem a apoB-100 e a apo-E (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

As IDLs remanescentes são reaproveitadas pelos hepatócitos dando origem a LDL-C rica em colesterol e contendo a apoB-100 como sua principal apolipoproteína (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). A LDL-C transporta colesterol para todos os tecidos e são essenciais na formação das membranas celulares e hormônios esteróides (NELSON; COX, 2014).

O colesterol pode retornar dos tecidos ao fígado por meio da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), processo conhecido como transporte reverso do colesterol, sua constituição é pobre em colesterol e rica em proteínas (50%) (HALL; GUYTON, 2011), principalmente a apoproteína A1 e a enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT) responsável por catalisar a esterificação do colesterol livre (BERG; TOYMOCZOKO; STRYER, 2014). A HDL-C capta o colesterol encontrado na corrente sanguínea e nas células extra-hepáticas ricas em colesterol (NELSON; COX, 2014). O colesterol do HDL-C pode ser remanejado para outras lipoproteínas (LDL-C e VLDL), através da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) presente no plasma (SHRESTHA et al., 2018).

3.3 DISTÚBIOS METABÓLICOS

Os distúrbios metabólicos são mais frequentemente associados a obesidade, mas não ocorrem exclusivamente na presença dela. Em geral esses distúrbios são desencadeados ou agravados por sinais proteicos e

hormonais que se originam da massa aumentada de adipócitos levando ao desenvolvimento de dislipidemias, intolerância à glicose, resistência à insulina e processo inflamatório (HARVEY; FERRIER, 2012). A maioria dos indivíduos obesos apresentam hipertrigliceridemia e baixo HDL, importantes fatores de risco para doença arterial coronariana, assim como, resistência insulínica e hiperinsulinemia, condições que levam ao desenvolvimento de diabetes *Mellitus* tipo 2 (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). A seguir veremos detalhadamente como esses distúrbios se desenvolvem.

3.3.1 Resistência Insulínica

Um dos distúrbios metabólicos mais relevantes relacionados à obesidade é a resistência insulínica (RI), caracterizada pela incapacidade de sensibilização das células pela insulina, o que compromete a capacidade dos músculos, fígado e tecido adiposo a responder aos estímulos da insulina (KNIGHTS et al., 2014). Nos estados de RI é observado um excesso de insulina devido a um aumento da glicose na corrente sanguínea pós refeição (MANCINI, 2015), esse mecanismo tenta compensar a hiperglicemia (PÉREZ-PEVIDA et al., 2019), no entanto o nível de glicose se mantém elevado, mas, não o suficiente para ser classificado como DM2 (MANCINI, 2015). A hiperinsulinemia pode causar resistência à insulina através da desregulação dos receptores de insulina (ZIPES et al., 2018).

A principal causa da resistência à insulina é o aumento excessivo da gordura corporal, especialmente na área abdominal, geralmente relacionados com a alta ingestão de alimentos hipercalóricos, sedentarismo, inatividade e a predisposição genética (MELMED et al., 2015). O efeito da insulina no tecido adiposo é capaz de produzir uma cascata de sinalizações, que leva ao aumento de captação de glicose pelos adipócitos, além de produzir um efeito antilipolítico nos mesmos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; JUNG; CHOI, 2014).

O excesso de AGL extrapola a capacidade oxidativa das células produzindo uma sobrecarga de gordura nos tecidos sensíveis a insulina

causando lipotoxicidade (COSTA, L. H. D.; LOPES; LOPES, 2009), resultando em um estado de resistência insulínica adquirida (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). No entanto a resistência à insulina estimula o aumento da secreção de insulina para manter os níveis adequados de glicose na circulação sanguínea, podendo aumentar a atividade da lipase que é sensível à insulina, elevando as concentrações séricas de ácidos graxos circulantes e promovendo a dislipidemia (HARVEY; FERRIER, 2012; JUNG; CHOI, 2014).

A adiposidade visceral está mais fortemente ligada à resistência à insulina, devido a sua resistência aos efeitos antilipolíticos de insulina, e também à atividade lipolítica mais intensa na gordura visceral do que na gordura subcutânea (ZIPES et al., 2018), talvez devido a maior quantidade de β -ARs (ARNER et al., 1990).

Nesse contexto, a persistência da resistência à insulina causa prejuízo às células β -pancreáticas e, conseqüentemente à produção de insulina, conduzindo ao desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (BLASLOV et al., 2018).

De forma geral, a prática regular de exercício físico contribui para a melhora da resistência insulínica. Quando a disponibilidade de glicose é reduzida a obtenção de energia passa a por meio da quebra das reservas de TGs dos adipócitos, gerando uma diminuição da lipotoxicidade e glicotoxicidade (MCARDLE, 2017). Nesse contexto, o exercício físico promove a translocação dos receptores GLUT4 para a membrana celular melhorando a sensibilidade à insulina nos tecidos e favorecendo a captação da glicose (KRANIOU et al., 2000). Outro benefício do exercício é a liberação das catecolaminas, que por sua vez ativam a resposta adrenérgica através da interação com os receptores β -AR, gerando aumento na expressão gênica do GLUT4 (ALVES-WAGNER et al., 2009) e promovendo a lipólise através da ativação da LHS, favorecendo a sensibilidade à insulina nos tecidos (MCARDLE, 2017).

3.3.2 Dislipidemias

As dislipidemias são definidas como distúrbios que alteram os níveis séricos dos lipídeos, caracterizadas principalmente, por concentrações plasmáticas aumentadas de AGLs, TGs e LDL-C, além, da diminuição da lipoproteína de HDL-C na corrente sanguínea (JUNG; CHOI, 2014). As dislipidemias podem ser classificadas em: 1) hipercolesterolemia isolada (valores aumentados de LDL-C); 2) hipertrigliceridemia isolada (valores aumentados dos TGs); 3) hiperlipidemia mista (valores aumentados do LDL-C e dos TGs) ou; 4) valores diminuídos do HDL-C isoladamente ou em associação com alterações do LDL-C e/ou dos TGs (FALUDI et al., 2017).

As dislipidemias tornaram-se frequentes em crianças e adolescentes, especialmente devido ao aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade nessa faixa etária. Devido a isso, o controle do perfil lipídico deve ser feito periodicamente (HALPERN et al., 2010). Na Tabela 1, podemos observar os valores de referência dos lipídios para crianças e adolescentes.

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA DE DO PERFIL LIPIDICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (ENTRE 2 E 19 ANOS DE IDADE).

| Lipídeos | Com jejum (mg/dL) | Sem jejum (mg/dL) |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| CT * | <170 | <170 |
| HDL-C | >45 | >45 |
| TG (0-9 anos)** | <75 | <85 |
| TG (10-19 anos)** | <90 | <100 |
| LDL-C | <110 | <110 |

FONTE: SBPC (2016)

NOTA: * ≥ 230 mg/dL para pacientes entre 2 e 19 anos de idade podem ser indicativos de Hipercolesterolemia Familiar (HF), se excluídas as dislipidemias secundárias.**Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante fará outra prescrição para a avaliação de TG com jejum de 12 h e será considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico. CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicerídeos.

As causas das dislipidemias podem ser primárias ou secundárias. As secundárias podem estar relacionadas a uma doença de base, medicamentos ou a maus hábitos como tabagismo, dieta e etilismo (FALUDI et al., 2017). As primárias, por sua vez, estão relacionadas a fatores genéticos e a influência ambiental (principalmente dietas inadequadas e/ou sedentarismo), ou mesmo sem causa aparente. A classificação genotípica dessas dislipidemias é dividida em monogênicas (mutações de um único gene), sindrômicas ou poligênicas

quando a causa está associada a várias variantes que isoladamente não causariam grande efeito (MELMED et al., 2015).

Um exemplo bem descrito de causa monogênica é a hipercolesterolemia familiar (HF), uma doença genética autossômica dominante, caracterizada pela elevação dos níveis séricos de colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) (STURM et al., 2018). Essa elevação resulta da ausência de receptores específicos de LDL-C ou sua redução, devido a um defeito na apolipoproteína B ou na pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) (WATTS et al., 2014). HF leva ao desenvolvimento de doença cardiovascular, e estima-se que 10 milhões de pessoas tenham a HF em todo o mundo (ABUL-HUSN et al., 2016).

Outro exemplo são as mutações no gene da leptina (*LEP*) ou em seus receptores que podem levar à obesidade. Os receptores de leptina pertencem à família das glicoproteínas 130 (gp130) dos receptores de citocinas e existem em seis isoformas (*LEPR* a – f), e todas as isoformas são codificadas pelo gene *LEPR*; dessas isoformas, o receptor *LEPR*-b é a maior isoforma e, na maioria dos casos, as mutações nesta isoforma causam obesidade grave (WASIM et al., 2016).

A prática sistemática de atividades físicas é uma excelente forma de prevenir e tratar as dislipidemias, pois aumenta a mobilização, transporte e oxidação dos AGLs para obtenção de energia (POWERS; HOWLEY, 2014). No tecido adiposo a lipólise das moléculas de TGs é realizada pela enzima LHS (MCARDLE, 2017), ativada por meio da resposta adrenérgica através da interação dos receptores β -ARs com as catecolaminas secretadas pela prática de exercícios físicos (MANCINI, 2015).

Os TGs e AGLs biodisponibilizados serão transportados e consumidos pelos músculos durante o exercício físico, reduzindo perfil lipídico e a adiposidade nos tecidos.

Após o consumo das reservas de glicose devido a prática de exercícios físicos, a energia será mobilizada dos estoques de TGs armazenados na fibra muscular, TGs e AGLs das lipoproteínas circulantes e TGs retirados das reservas do tecido adiposo

3.4 EXERCÍCIO FÍSICO E A RESPOSTA ADRENÉRGICA

O exercício físico tem considerável importância no tratamento e prevenção da obesidade, podendo ser mais efetivo ou potencializar os efeitos do tratamento farmacológico além de não apresentar efeitos colaterais (MANCINI, 2015). O exercício físico exerce efeito profundo sobre o dispêndio de energia em humanos, podendo aumentar dez vezes a taxa metabólica em comparação com a de repouso (MCARDLE, 2017). A sua prática regular gera mudanças na composição corporal, além de vários benefícios fisiológicos e metabólicos (BRAY et al., 2018). Durante a prática de exercício físico o corpo obtém energia das reservas energéticas, porém a capacidade de mobilizar a energia pode variar de indivíduo para indivíduo, podendo estar ligada a fatores genéticos, que podem influenciar na resposta ao exercício físico (POWERS; HOWLEY, 2014).

Apesar dos benefícios do exercício físico serem bem conhecidos, o aumento do estilo de vida sedentário está contribuindo muito para o crescimento de sobrepeso e obesidade na população em geral (BRAY et al., 2018). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE), realizada em 2015, revelou que 68,1% dos escolares adolescentes apresentavam comportamento sedentário (COSTA et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os jovens de 5 a 17 anos, pratiquem pelo menos 60 minutos de atividade física moderada a vigorosa diariamente (WHO, 2011), para promover benefícios à saúde melhorando a aptidão cardiorrespiratória, composição corporal, perfil metabólico e o bem estar social (PAES; MARINS; ANDREAZZI, 2015).

A prática regular de exercícios aeróbicos auxilia no controle das dislipidemias, diminuindo os níveis circulantes de TGs e aumentando as concentrações séricas do HDL, promovendo a melhora da circulação sanguínea, pressão arterial e controle do peso (FILHO, 2016).

No estudo de Escalante e colaboradores (2012) foi observado a melhora no perfil lipídico após a prática de exercício: redução de 35% nos níveis de LDL-C e 45% nos níveis de TGs, e um aumento de 25% nos níveis de HDL-C. Vários estudos também evidenciam alterações nas concentrações das adipocinas, como no trabalho de Woo et al., 2012, onde foi relatada uma redução significativa na leptina sérica e aumento de adiponectina em crianças coreanas obesas, entre 10 e 12 anos, submetidas a treinamento aeróbio de intensidade moderada por 12 semanas, que contribuiu na melhora do processo inflamatório do tecido adiposo e RI. O metabolismo da glicose também é modificado pela prática de exercícios físicos. Em um estudo randomizado, um grupo de adolescentes obesos, com idade entre 12 e 18 anos, foi dividido em 2 programas de exercícios (aeróbico e resistido), realizado 3 vezes por semana ao longo de 12 semanas. Nesse estudo, os indivíduos submetidos ao exercício aeróbico tiveram reduções significativa na adiposidade visceral e melhora da sensibilidade à insulina comparados ao grupo controle (LEE et al., 2012).

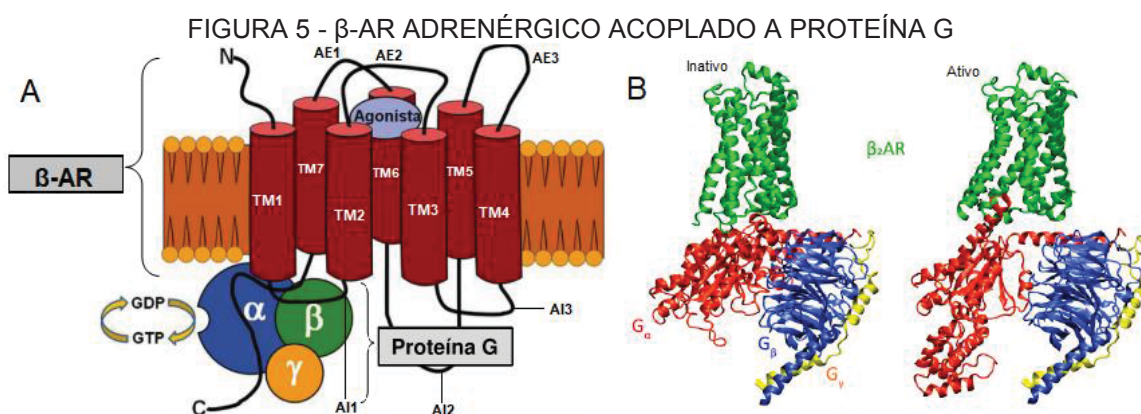
Muitos dos efeitos benéficos da prática de exercícios físicos são mediados pela secreção de diversos hormônios, dentre os mais importantes estão as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), também conhecidas como hormônios de resposta de “luta ou fuga” ou hormônio do estresse (HALL; GUYTON, 2011).

As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) são sintetizadas a partir da molécula de tirosina pelos tecidos cerebrais, neurais e nas glândulas suprarrenais. As células cromafins localizadas na porção medular das glândulas adrenais secretam adrenalina (80%) e noradrenalina (20%) (FILHO, 2016; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) disparam reações no organismo em resposta ao exercício como: a) aumento da taxa de metabolismo; b) aumento da glicogenólise tanto no fígado quanto no músculo em exercício; c) aumento da força da contração do coração; d) aumento da liberação de glicose e ácidos graxos livres para a corrente sanguínea; e) vasodilatação nos músculos em exercício e vasoconstrição em vísceras e pele

(especificamente a norepinefrina) e, por fim, f) aumento da pressão arterial (HALL; GUYTON, 2011).

Para exercer sua função nos tecidos, as catecolaminas interagem com receptores específicos localizados na membrana celular, chamados receptores adrenérgicos (MCARDLE, 2017). Esses receptores pertencem a superfamília de receptores acoplados a proteína G (GPCRs do inglês *G protein-coupled receptors*), e são divididos em classes e subgrupos alfa (α 1-AR e α 2-AR) e beta (β 1-AR, β 2-AR e β 3-AR) (Figura 5) (MCARDLE, 2017), no entanto são os β -ARs que promovem a lipólise no tecido adiposo humano, sendo o β 2-AR o principal receptor lipolítico em adipócitos (BARBE et al., 1996; ENOCKSSON et al., 1995).



FONTE: adaptado de HOELZ et al., 2013 e ALHADEFF et al., 2018

NOTA: A) Representação estrutural do β -AR (receptor adrenérgico): o domínio extracelular (N), sete domínios transmembrana (TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6 e TM7), as alças de interligação localizadas no meio extracelular (AE1, AE2 e AE3) e intracelular (AI1, AI2 e AI3), o domínio intracelular (C). Proteína G e as subunidades α , β e γ , acoplada ao receptor. B) A ativação do β 2-AR em verde altera a conformação da proteína G e suas subunidades α (vermelho), β (azul) e γ (amarelo).

Existem diferentes tipos de proteína G, as que se associam aos GPCRs, são compostas por três subunidades α , β e γ , e, de acordo com diferenças encontradas na subunidade alfa, a proteína G pode ser classificada em quatro famílias: $G\alpha$ estimulatória ($G\alpha_s$); $G\alpha$ inibitória ($G\alpha_i/o$); $G\alpha$ ativadora de fosfolipase C ($G\alpha_q/11$); e $G\alpha$ que interage com transportadores de íons

(G α 12/13) (SIMON; STRATHMANN; GAUTAM, 1991), no tecido adiposo é a proteína G α s β γ que se acopla ao β 2-AR quando ativado.

A ligação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) aos β -ARs provoca uma mudança na conformação da proteína G, induzindo a troca de uma molécula de GDP (difosfato de guanosina) por GTP (trifosfato de guanosina) no sítio catalítico localizado na subunidade G α s, que é dissociada das subunidades β e γ , acionando moléculas chamadas "segundos mensageiros" que se difundem no citoplasma, aumentando a adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), que ativa ou inibe enzimas amplificadoras de sinal proteína quinase (PKA) que ativavam a lipoproteína lipase (LPL) responsáveis pela lipólise no tecido adiposo (ALCÁNTARA-HERNÁNDEZ; HERNÁNDEZ-MÉNDEZ, 2019).

O β 1-AR responde aos estímulos das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), está presente em diversos tecidos, mas, é altamente expresso no tecido cardíaco (SKEBERDIS, 2004). A ativação dos β 1-ARs provoca alterações na pressão sanguínea e na contração cardíaca (DORN, 2010).

O receptor β 2-AR é mais sensível à adrenalina, sendo expresso em diferentes tecidos, inclusive no tecido adiposo (LEOŃSKA-DUNIEC et al., 2018). Sua ativação provoca a lipólise e a elevação dos níveis de ácidos graxos no plasma, aumento da gluconeogênese no fígado para suprir o cérebro e energia para os músculos através da oxidação de ácidos graxos (CICCARELLI et al., 2013). Variantes do gene *ADRB2*, que causam alterações no receptor β 2-AR codificado, têm sido associadas a respostas diferenciais em relação a composição corporal em resposta ao exercício físico (SZENDREI et al., 2016).

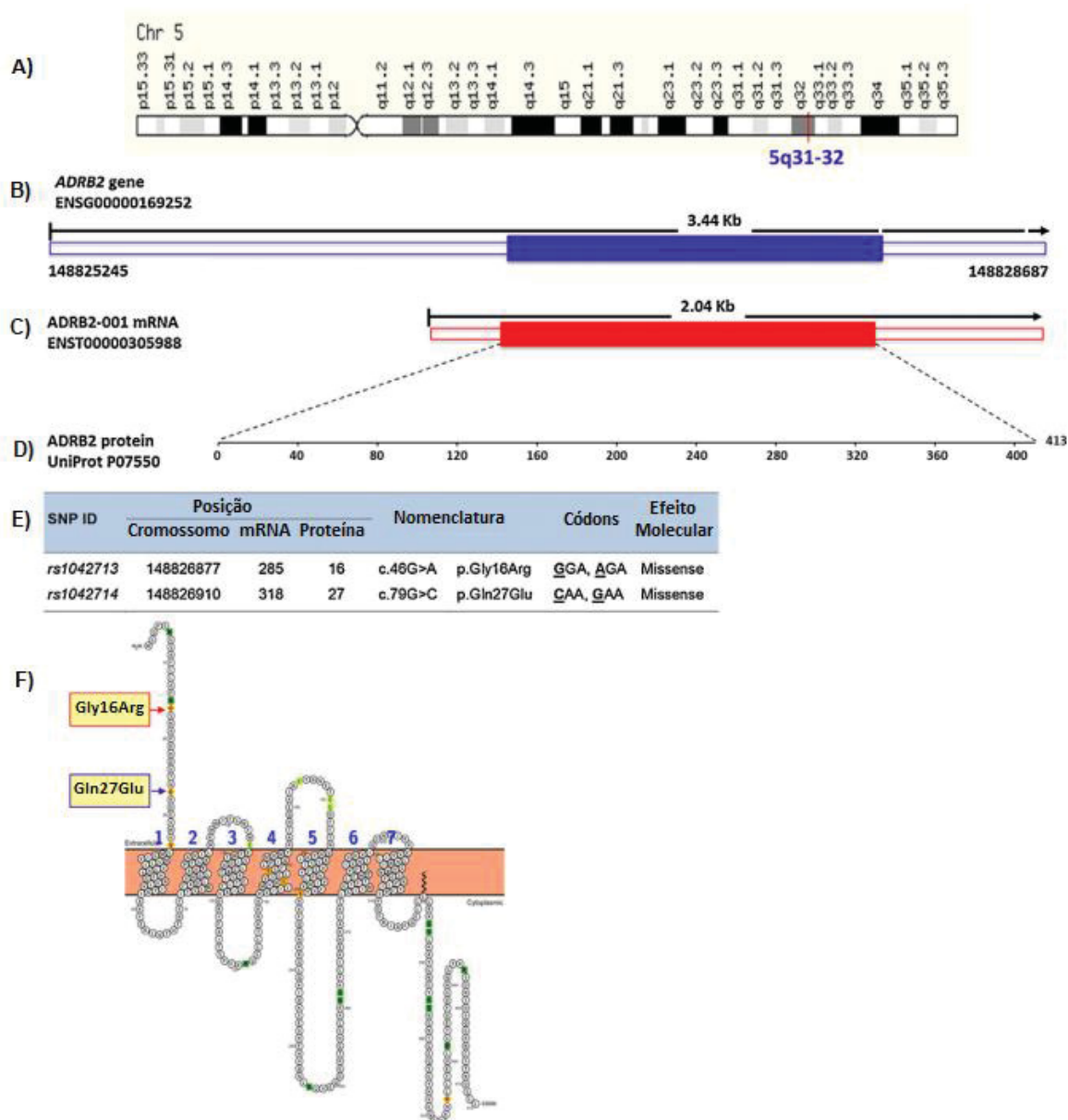
O β 3-adrenorreceptor (β 3-AR) é expresso principalmente no tecido adiposo, atuando como mediador da lipogênese no tecido adiposo visceral e subcutâneo, e da termogênese no tecido adiposo marrom, ambas funções desempenhadas em resposta a estimulação por catecolaminas (CLÉMENT et al., 1995). O β 3-AR possui maior afinidade pela noradrenalina, é expresso no tecido adiposo, atuando indiretamente na lipogênese no tecido adiposo visceral e subcutâneo, e na termogênese no tecido adiposo marrom, ambas funções

desempenhadas em resposta a estimulação por catecolaminas (STROSBURG; PIETRI-ROUXEL, 1996). No tecido adiposo, a atividade nervosa simpática aumenta a lipólise e termogênese devido ao aumento da função de β 3-adrenérgico e, conseqüentemente, aumento da capacidade de AMP cíclico para estimular a lipólise. Portanto a resposta adrenérgica pode prevenir a obesidade (ZIEGLER et al., 2011).

3.4.1 GENES *ADRB2* E *ADRB3*

O receptor β 2-AR é codificado pelo gene *ADRB2*, que está localizado em 5q32, possui 3,4 kb e nenhum íntron como ilustrado na Figura 6 (KOBILKA et al., 1987). Alguns polimorfismos foram descritos nesse gene, os mais estudados são descritos abaixo.

FIGURA 6 - CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO GENE *ADRB2* E DA PROTEÍNA RECEPTOR β 2-ADRENÉRGICO.



FONTE: adaptado de HUSSEIN et al., 2017

NOTA: (a) Posição do gene *ADRB2* no cromossomo 5 (b) O gene se estende por 3,44Kb, e contém apenas um éxon codificante(c) o mRNA possui 2,04Kb (d) A proteína possui 413 aminoácidos e peso molecular de 46,5 (e) O local dos polimorfismos (f) Esquema bidimensional do receptor β_2 -AR.

O polimorfismo Arg16Gly (rs1042713:G>A) do gene *ADRB2* resulta da mudança do nucleotídeo guanina para adenina no códon 16 levando a uma troca entre os aminoácidos arginina e glicina - o alelo G codifica a glicina (Gly) (mais comum em muitas populações), e o alelo A codifica o resíduo arginina (Arg), na porção extracelular N-terminal do β_2 -AR. O alelo Gly16 foi associado à função do β_2 -AR, o qual na presença desse alelo demonstrou ter uma

sensibilidade agonista cinco vezes maior em adipócitos (LARGE et al., 1997). Dados mais recentes nos revelam Gly16 como alelo de risco ao desenvolvimento da obesidade (LEOŃSKA-DUNIEC; AHMETOV; ZMIJEWSKI, 2016; MITRA; TAN; AMINI, 2019). As frequências alélicas e genotípicas encontradas na população europeia para os polimorfismos acima citados podem ser observadas na Tabela 2.

TABELA 2 - FREQUÊNCIAS ALÉICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Arg16Gly rs1042713.

| ADRB2 Arg16Gly rs1042713 | | | | | |
|--------------------------|--------------------|-------|-----------------------|----------|----------|
| População | Frequência alélica | | Frequência genotípica | | |
| | Gly16 | Arg16 | Gly16Gly | Arg16Arg | Arg16Gly |
| Geral | 0,524 | 0,476 | 0,281 | 0,232 | 0,486 |
| Europeia | 0,614 | 0,386 | 0,364 | 0,135 | 0,501 |

FONTE: ENSEMBL, 2019

O polimorfismo Gln27Glu (rs1042714:C>G) também do gene *ADRB2* resulta da mudança do nucleotídeo citosina para guanina no códon 27 levando a uma troca entre os aminoácidos glutamina e ácido glutâmico - o alelo C codifica a glutamina (Gln) e o alelo G o ácido glutâmico (Glu), na porção extracelular N-terminal do β 2-AR. A variante Glu27 (rs1042714:C>G) gera dessensibilização do receptor (CHONG et al., 2000; MOORE et al., 2000). Vários estudos apontam o alelo Glu27 como alelo de risco para o desenvolvimento da obesidade (LEOŃSKA-DUNIEC et al., 2018; ZHANG; WU; YU, 2014). As frequências alélicas e genotípicas encontradas na população europeia para os polimorfismos acima citados podem ser observadas na Tabela 3.

TABELA 3 - FREQUÊNCIAS ALÉICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Gln27Glu rs1042714.

| ADRB2 Gln27Glu rs1042714 | | | | | |
|--------------------------|--------------------|-------|-----------------------|----------|----------|
| População | Frequência alélica | | Frequência genotípica | | |
| | Glu27 | Gln27 | Glu27Glu | Gln27Gln | Gln27Glu |
| Geral | 0,204 | 0,796 | 0,052 | 0,643 | 0,305 |
| Europeia | 0,410 | 0,590 | 0,151 | 0,332 | 0,517 |

FONTE: ENSEMBL, 2019

Alguns estudos de associação entre o polimorfismo Arg16Gly e variáveis relacionadas à obesidade trazem resultados divergentes. Em uma meta-análise realizada para determinar a associação entre polimorfismos no gene *ADRB2* e suscetibilidade à obesidade, não foram encontrados resultados significativos para a associação do SNP Arg16Gly e suscetibilidade à obesidade (ZHANG; WU; YU, 2014). Já em outros estudos, o alelo Gly16 foi associado com gordura corporal aumentada (CHOU et al., 2012; ISHIYAMA-SHIGEMOTO et al., 1999; MASUO et al., 2006; TSUNEKAWA et al., 2011) e alterações metabólicas (IWAMOTO et al., 2001; MITRA; TAN; AMINI, 2019; RAMOS-LOPEZ et al., 2018; WU et al., 2009).

Os estudos que investigam a associação entre a composição corporal e o SNP Arg16Gly trazem alguns resultados interessantes. No trabalho realizado por Masuo e colaboradores (2006), em um grupo de homens japoneses, foi observado maior percentual de gordura corporal nos portadores do alelo Gly16 em comparação com o alelo Arg16. Por outro lado, um estudo com adolescentes Taiwaneses obesos de ambos os sexos, o genótipo Gly16Gly foi associado a um menor IMC somente em meninas (CHOU et al., 2012).

No estudo realizado por Mitra e colaboradores (2019) que observou o efeito dos nutrientes da dieta em um grupo de adultos obesos na Malásia. Os indivíduos portadores do alelo Gly16 apresentaram menor consumo de ácido graxo poliinsaturado e apresentaram níveis significativamente elevados de CT e LDL-C séricos em comparação com portadores do alelo Arg16. Em outro estudo realizado em uma população de adultos espanhóis com sobrepeso/obeso, um grupo foi submetido a dieta com baixo teor de gordura (dieta 1) e outro a moderadamente rica em proteína (dieta 2). Os indivíduos homozigotos Gly16Gly submetidos a dieta 2, reduziram menos os níveis de CT e LDL-C comparados aos portadores do alelo Arg16 (RAMOS-LOPEZ et al., 2018).

Vários estudos associam o polimorfismo Gln27Glu no gene *ADRB2* com a suscetibilidade à obesidade (ZHANG; WU; YU, 2014), bem como com variação na composição corporal (HELLSTRÖM et al., 1999; HSIAO; LIN, 2014; LARGE et al., 1997; MEIRHAEGHE et al., 2000; MORI et al., 1999) e nos fatores metabólicos (GONZÁLEZ SÁNCHEZ et al., 2003; MASUO et al., 2006; MILANO, 2013b; MORI et al., 1999).

Um dos primeiros estudos avaliou a associação entre a composição corporal e o SNP Gln27Glu em um grupo de mulheres suecas obesas, e as portadoras do genótipo Glu27Glu apresentaram maior percentual de gordura corporal em relação ao grupo controle (LARGE et al., 1997). Em uma população de obesos/sobrepeso de Taiwan, indivíduos de ambos os sexo portadores do genótipo Glu27Glu apresentaram IMC significativamente maior em comparação com o genótipo Gln27Gln (HSIAO; LIN, 2014). Em outro estudo com japoneses obesos, portadores do alelo Glu27 apresentaram maiores concentrações séricas de TGs em comparação a portadores do genótipo Gln27Gln (ISHIYAMA-SHIGEMOTO et al., 1999).

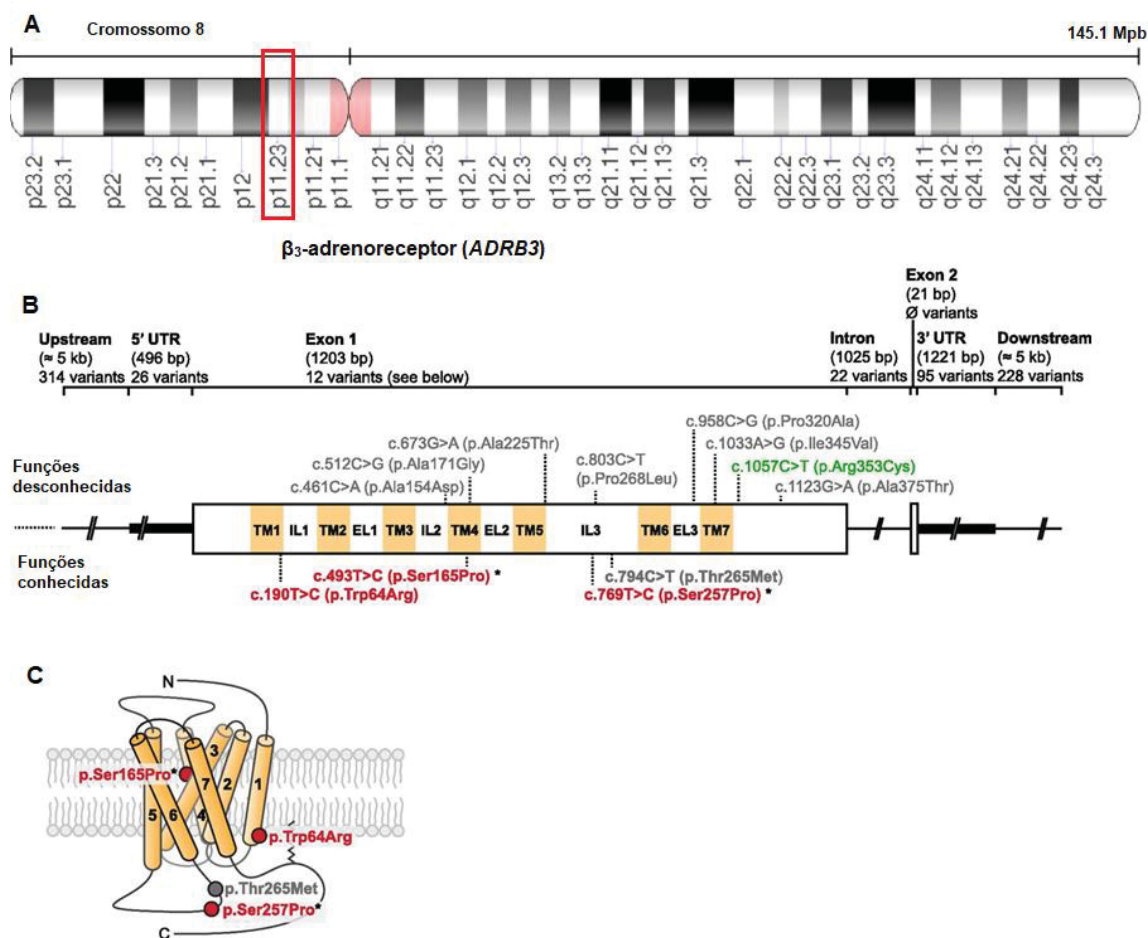
Outros estudos apontam para efeitos relacionados ao sexo, como o estudo realizado por Meirhaeghe et al., 2000, composto por 1195 indivíduos adultos franceses de ambos os sexos com sobrepeso ou obesos, onde apenas indivíduos do sexo masculino portadores do genótipo Gln27Gln apresentaram maior peso corporal, IMC, circunferência de cintura e relação cintura quadril em relação aos homens Glu27Glu. No grupo de mulheres não foi encontrada associação com esse SNP. Em um grupo de adultos suecos obesos, mulheres obesas com o genótipo Glu27Glu apresentaram um IMC maior em comparação com mulheres obesas portadoras do genótipo Gln27Gln. Em homens não foi encontrada associação com o IMC (HELLSTRÖM et al., 1999).

Estudos sugerem que o SNP Gln27Glu também pode estar associado a respostas diferenciais frente a prática sistemática de exercícios físicos. No estudo realizado por Milano em 2013, em um grupo de crianças e adolescentes brasileiros, com sobrepeso ou obesos submetidos a um programa de exercícios físicos, os resultados revelaram que indivíduos portadores do alelo Glu27 apresentaram maior redução nos valores de TGs e PAS após a

intervenção em comparação ao genótipo Gln27Gln (MILANO, 2013b). Em outro estudo realizado com um grupo de adultos espanhóis, com sobrepeso ou obesidade submetido intervenção física, foi possível observar uma maior redução no peso e IMC nos homens portadores do alelo Glu27 em comparação aos homens não portadores do alelo (SZENDREI et al., 2016).

Outro gene de interesse nesse contexto é o gene codificador do receptor adrenérgico beta 3 (*ADRB3*), localizado em 8p11.23, apresentando dois éxons e um íntron, ilustrado na Figura 7. O polimorfismo investigado nesse estudo (Trp64Arg - rs4994: C>T) possui o aminoácido Arginina na posição 64 da proteína quando o alelo correspondente é C, e resíduo triptofano quando o alelo é T. Essa variação fica localizada na extremidade intracelular do primeiro domínio transmembrana (TM1). As frequências alélicas e genotípicas encontradas na população europeia podem ser observadas na Tabela 4.

FIGURA 7 - CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO GENE *ADRB3* E DA PROTEÍNA DO RECEPTOR β 3-ADRENÉRGICO.



FONTE: Adaptado de AHLES; ENGELHARDT, 2014; ENSEMBL, 2019

NOTA: a) localização do gene *ADRB3* no cromossomo 8 b) localização das variantes nas regiões codificante (éxons 1 e 2) e adjacentes c) Localização da variação da região codificadora funcionalmente estudada p.Trp64Arg na proteína *ADRB3*.

TABELA 4 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO rs4994 DO GENE *ADRB3*.

| <i>ADRB3</i> Trp64Arg (rs4994) | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|-------|-----------------------|----------|----------|
| População | Frequência alélica | | Frequência genotípica | | |
| | Trp64 | Arg64 | Trp64Trp | Arg64Arg | Trp64Trp |
| Geral | 0,885 | 0,115 | 0,784 | 0,014 | 0,201 |
| Européia | 0,918 | 0,082 | 0,845 | 0,008 | 0,147 |

FONTE: ENSEMBL, 2019

A variante Arg64, quando presente no β 3-AR, diminui significativamente as atividades intrínsecas das catecolaminas (KIMURA et al., 2000; PIÉTRI-ROUXEL et al., 1997). Essa variante causa uma alteração no receptor β 3-AR, provocando uma diminuição da ativação da adenilil ciclase e

formação de cAMP (HOFFSTEDT et al., 1999), e alguns estudos apontaram a variante Arg64 como alelo de risco para o desenvolvimento da obesidade, dislipidemias e maior IMC (DAGHESTANI et al., 2018; KATSAROU et al., 2018; TAKEUCHI et al., 2012; ZAHARAN et al., 2018).

O β 3-adrenorreceptor é o principal receptor mediador da termogênese estimulada por catecolaminas no tecido adiposo, e a baixa atividade termogênica poderia contribuir para o acúmulo de gordura nesse tecido (LEOŃSKA-DUNIEC; AHMETOV; ZMIJEWSKI, 2016).

Alguns estudos demonstraram que o polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* têm sido associado a uma tendência de excesso de peso corporal, RI e DM2 (CLÉMENT et al., 1995). Em um estudo realizado com um grupo de crianças e adolescentes brasileiros, com sobrepeso e/ou obesidade submetidos a um programa de exercício físico, foi observado que portadores do alelo Arg64 apresentaram diminuição significativa da resistência à insulina em comparação com os não portadores do alelo (MILANO-GAI et al., 2018).

Mais recentemente, em um estudo realizado por Szendrei et al., 2016, um grupo de adultos espanhóis com sobrepeso ou obesos, participaram de uma intervenção de restrição calórica e exercícios físicos, e após a intervenção foi observado que indivíduos portadores do alelo Arg64 apresentaram um maior percentual de gordura corporal em comparação com portadores do alelo Trp64. Por outro lado, um estudo realizado em um grupo de crianças obesas de 6 a 12 anos, não encontrou associação com nenhum dos alelos do polimorfismo Trp64Arg com o risco de obesidade em crianças mexicanas (ARADILLAS-GARCÍA et al., 2017).

Sendo assim, variantes nos genes *ADRB2* e *ADRB3* podem exercer diferentes efeitos no metabolismo (aumentando ou diminuindo), e a prática de exercício físico pode modular esses efeitos atenuando-os ou reforçando-os.

3.4.2 Expressão do gene *ADRB2*

A resposta adrenérgica diferenciada em função da variação nas concentrações das catecolaminas (epinefrina ou norepinefrina) é conhecida,

porém, essa resposta diferenciada pode ocorrer também em função da disponibilidade e afinidade dos receptores β -ARs pelos seus ligantes (BARNES, 1995).

Diferenças nos níveis de expressão dos genes codificadores dos β -ARs podem acarretar em diferenças quanto a quantidade e disponibilidade de receptores funcionais. Indivíduos obesos têm expressão diminuída do *ADRB2* nos tecidos adiposos, o que pode representar um fator contribuinte para o desenvolvimento ou agravamento da obesidade (KURYLOWICZ et al., 2015).

Em um estudo realizado com ratos obesos submetidos a exercício físico, foi observado que a atividade física regular aumenta a expressão de mRNA β -AR no tecido adiposo de ratos, podendo explicar em parte os mecanismos envolvidos no aumento da sensibilidade do tecido adiposo às ações lipolíticas das catecolaminas (JENKINS et al., 2013). Alguns estudos correlacionam os níveis de catecolaminas com a densidade dos β 2-ARs (JOST; WEISS; WEICKER, 1990; KATHER; SIMON, 1978).

A prática de exercícios físicos parece ter ação sobre a modulação da expressão do *ADRB2*, como sugere o estudo realizado por Janikowska et al. (2014), onde foi avaliada a expressão desse gene em um grupo de 14 ciclistas poloneses do sexo masculino. Os resultados demonstraram que a prática de exercício provocou aumento significativo da expressão do gene *ADRB2*, em comparação as mensurações realizadas em repouso desses atletas, já que 15 minutos após o exercício houve uma queda significativa da expressão de *ADRB2*.

As catecolaminas, além de ativarem os receptores β 2-ARs e por consequência toda a cascata de reações subsequente, também exercem um mecanismo de feedback importante para a regulação da expressão do gene codificador deste receptor (*ADRB2*). A ligação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) aos β -ARs provocam alterações na conformação da proteína G, induzindo a troca de uma molécula de GDP (difosfato de guanosina) por GTP (trifosfato de guanosina) no sítio catalítico localizado na subunidade $G\alpha_s$, que é dissociada das subunidades β e γ , acionando moléculas chamadas "segundos mensageiros" que se difundem no citoplasma. A adenilato ciclase leva ao

aumentando da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), ativando ou inibindo enzimas amplificadoras de sinal proteína quinase (PKA)(ALCÁNTARA-HERNÁNDEZ; HERNÁNDEZ-MÉNDEZ, 2019), que ativa a proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB). No núcleo da célula, a ligação do CREB ao elemento de resposta cAMP CRE ocorre na região promotora a montante do gene *ADRB2* resultando na transcrição (BARNES, 1995).

4 JUSTIFICATIVA

A prevalência da obesidade infantil vem aumentando a cada ano no mundo (WHO, 2018), devido a hábitos inadequados como preferências por alimentos com alto teor calórico e sedentarismo (CARVALHO et al., 2013). Esses hábitos podem levar ao desenvolvimento da obesidade, que é um fator de risco para o desenvolvimento de dislipidemias, resistência insulínica, hipertensão, DM2 e doenças cardiovasculares (FLEGAL et al., 2007).

É de extrema importância dedicar atenção especial à obesidade na infância e adolescência, pois a obesidade tende a permanecer na vida adulta quando não tratada, e junto a isso as complicações a saúde tendem a surgir na juventude e vida adulta (DI CESARE et al., 2019). A obesidade sofre influência ambiental e também genética (FALUDI et al., 2017), entender essa interação pode ajudar a otimizar o tratamento e a prevenção da obesidade e comorbidades associadas a ela.

Vários trabalhos de intervenção física estudam a interação gene-ambiente, e sugerem que o exercício físico tem efeito atenuante sobre variantes genéticas associadas à obesidade (LI, S. et al., 2010; LIN et al., 2019; RASK-ANDERSEN et al., 2017). O exercício físico aumenta a secreção de catecolaminas que ativam os β -ARs, e essa interação aumenta a lipólise do tecido adiposo reduzindo a gordura corporal (CICCARELLI et al., 2013). Os β -ARs responsáveis pela lipólise são β 2-AR e β 3-AR, e são codificados pelos genes *ADRB2* e *ADRB3* (NETO; RASCADO; BENDHACK, 2006). Polimorfismos nesses genes têm sido associados a composição corporal e ao metabolismo energético. Os polimorfismos mais estudados são Arg16Gly e Gln27Glu do gene *ADRB2*, e Trp64Arg do gene *ADRB3* (HELLSTRÖM et al., 1999; KIMURA et al., 2000; MASUO et al., 2006; OGURI; TACHI; MATSUOKA, 2013; TSUNEKAWA et al., 2011; ZHANG; WU; YU, 2014). A maioria destes estudos foram delineados com foco nas análises transversais, e em geral envolveram poucas variáveis antropométricas e cardiometabólicas.

O diferencial do presente estudo foi a investigação da relação entre os níveis de expressão do gene *ADRB2* com variáveis antropométricas e

cardiometabólicas, em resposta a programas de exercícios físicos, em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obeso. Até o momento, não há relatos na literatura de trabalhos que avaliaram essa relação em indivíduos desta faixa etária. Ainda, a relação entre os polimorfismos Arg16Gly, Gln27Glu do gene *ADRB2* e Trp64Arg do gene *ADRB3* e o perfil antropométrico e cardiometabólico em resposta a programas de exercícios físicos, em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obeso ainda não está clara, alguns estudos trazem resultados contraditórios (CORBALÁN et al., 2002; LEOŃSKA-DUNIEC et al., 2018) sendo necessários estudos adicionais, justificando o presente trabalho.

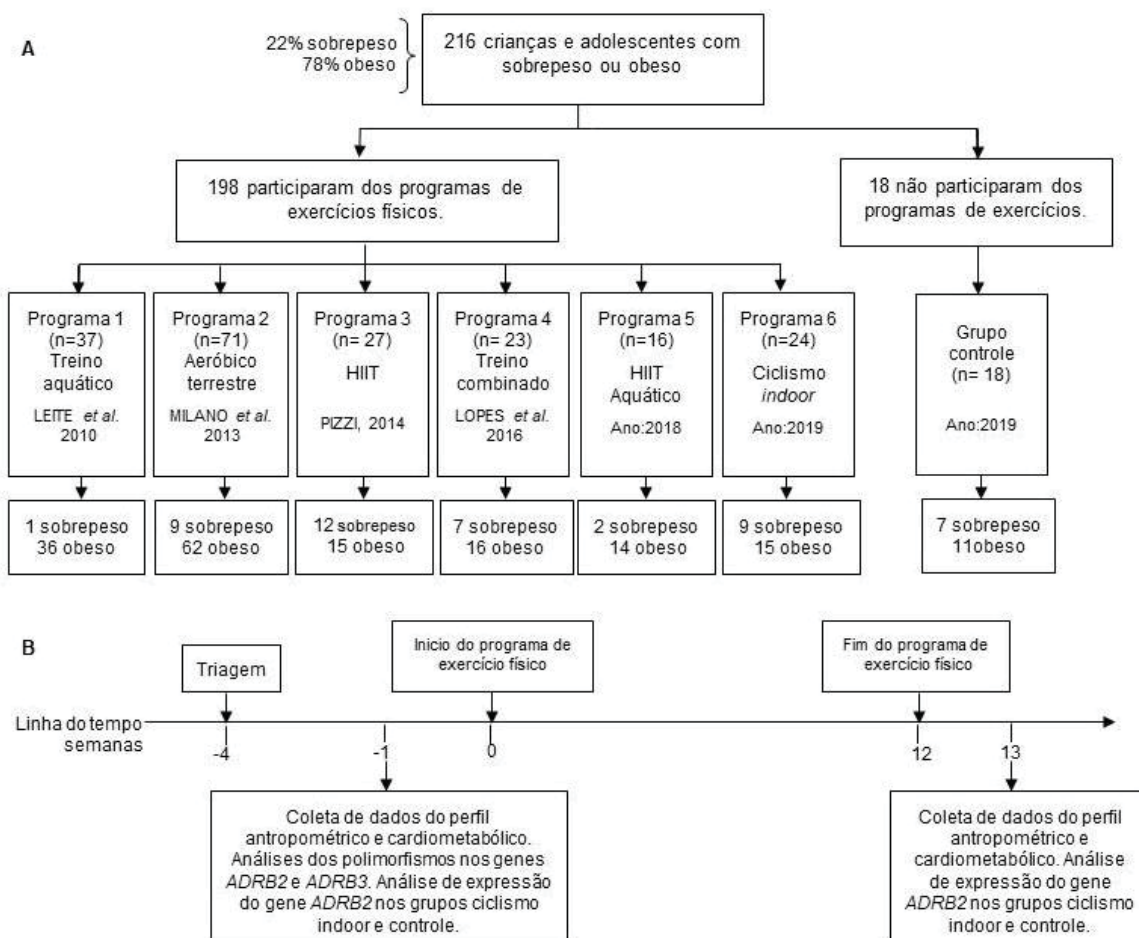
5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esse estudo provém de uma parceria entre o Departamento de Genética da UFPR (Laboratório de Polimorfismos e Ligação) e o Departamento de Educação Física da UFPR (Núcleo de Qualidade de Vida – NQV). Foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob parecer número 765.184/2003-11(anexo 1) e pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade Dom Bosco sob parecer número 2.623.226 (anexo 2).

Essa parceria possibilitou a união de dados e amostras de vários projetos independentes que ocorreram entre os anos de 2007 a 2019. Desses projetos foram selecionadas 216 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, cujo conjunto de dados era adequado para a proposta do presente projeto. Esses participantes foram submetidos a seis diferentes programas de exercícios físicos (que veremos detalhadamente mais a frente) e um grupo controle que não participou dos programas de exercício físico (Figura 8).

FIGURA 8 - DESIGN DO ESTUDO.



NOTA: A) Distribuição dos participantes, B) Etapas do estudo

A duração de cada programa de exercícios físicos foi de 12 semanas, possibilitando tanto a análise transversal (nos momentos pré e pós aplicação do programa de exercícios físicos), quanto a análise longitudinal (diferença entre as medidas pré e pós exercícios físicos) das variáveis antropométricas e cardiometabólicas. As análises de associação entre os polimorfismos (Arg16Gly, Gln27Glu do gene *ADRB2* e Trp64Arg do gene *ADRB3*) e as variáveis antropométricas e cardiometabólicas foram realizadas em todo o conjunto de amostras. Já as análises envolvendo a expressão do gene *ADRB2* foram realizadas apenas nos grupos ciclismo *indoor* e controle, pois as coletas ocorreram no mesmo ano de execução deste trabalho.

5.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Foram selecionados 216 crianças e adolescentes (47 com sobrepeso e 169 obesos), auto-declarados euro-descendentes, com idade média de 13,20 \pm 1,92 anos, sendo 114 (53%) meninos com idade média de 12,95 \pm 1,86 anos e 102 (47%) meninas com idade média de 13,47 \pm 1,95 anos (Tabela 5).

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS GERAIS, MÉDIA \pm DP DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA.

| Características | Total de Participantes (n=216) | Submetidos aos programas de exercício físico | | Grupo controle | |
|-------------------------|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Sobrepeso (n=40) | Obesos (n=158) | Sobrepeso (n=7) | Obesos (n=11) |
| sexo feminino | 102(47,2%) | 25(43,7%) | 69(62,5%) | 2(28,6%) | 6(54,5%) |
| sexo masculino | 114(52,8%) | 15(37,5%) | 89(56,3%) | 5(71,4%) | 5(45,5%) |
| Idade | 13,20 \pm 1,92 | 13,85 \pm 1,70 | 12,83 \pm 1,85 | 15,13 \pm 1,54 | 14,89 \pm 1,73 |
| Perfil Antropométrico | | | | | |
| IMC-Z | 2,89 \pm 1,22 | 1,67 \pm 0,25 | 3,30 \pm 1,16 | 1,32 \pm 0,27 | 2,67 \pm 0,53 |
| CA (cm) | 97,12 \pm 12,36 | 86,02 \pm 7,25 | 99,80 \pm 11,99 | 86,18 \pm 8,00 | 100,37 \pm 10,32 |
| %GC | 38,42 \pm 6,98 | 34,86 \pm 6,54 | 39,87 \pm 6,49 | 27,84 \pm 5,39 | 36,50 \pm 5,48 |
| Perfil Cardiometabólico | | | | | |
| PAS (mmHg) | 110,42 \pm 13,24 | 107,37 \pm 12,30 | 110,53 \pm 13,50 | 115,14 \pm 12,50 | 117,54 \pm 11,30 |
| PAD (mmHg) | 68,89 \pm 10,27 | 66,86 \pm 8,12 | 69,80 \pm 10,80 | 65,14 \pm 4,74 | 66,63 \pm 11,86 |
| CT (mg/dL) | 165,61 \pm 34,98 | 160,50 \pm 33,83 | 167,32 \pm 36,43 | 160,20 \pm 19,89 | 164,15 \pm 24,71 |
| HDL-C (mg/dL) | 47,37 \pm 12,36 | 49,85 \pm 12,55 | 46,16 \pm 13,36 | 58,41 \pm 9,69 | 48,20 \pm 9,05 |
| LDL-C (mg/dL) | 96,21 \pm 28,39 | 92,90 \pm 25,72 | 97,53 \pm 29,57 | 86,03 \pm 19,45 | 96,51 \pm 25,99 |
| TG (mg/dL) | 111,74 \pm 58,25 | 89,71 \pm 40,97 | 119,94 \pm 61,98 | 78,68 \pm 36,51 | 97,18 \pm 37,57 |
| GLI (mg/dL) | 88,02 \pm 8,59 | 85,85 \pm 8,55 | 89,33 \pm 8,38 | 79,38 \pm 6,68 | 82,96 \pm 6,83 |
| INS (μ UI/mL) | 16,23 \pm 11,57 | 13,95 \pm 12,41 | 17,78 \pm 11,75 | 8,50 \pm 2,65 | 12,55 \pm 3,69 |
| HOMA-IR | 3,49 \pm 2,50 | 3,04 \pm 3,11 | 3,83 \pm 2,36 | 1,68 \pm 0,60 | 2,59 \pm 0,88 |
| QUICKI | 0,33 \pm 0,03 | 0,34 \pm 0,03 | 0,32 \pm 0,03 | 0,36 \pm 0,02 | 0,33 \pm 0,02 |
| TyG | 4,53 \pm 0,26 | 4,42 \pm 0,25 | 4,58 \pm 0,25 | 4,32 \pm 0,24 | 4,46 \pm 0,20 |
| PCR (mg/dL)* | 3,74 \pm 7,27 | 2,32 \pm 1,54 | 3,33 \pm 2,00 | 2,58 \pm 5,80 | 5,77 \pm 12,59 |
| VitD (ng/mL) * | 32,38 \pm 7,07 | 30,48 \pm 12,88 | 30,80 \pm 8,98 | 33,14 \pm 1,66 | 34,48 \pm 1,79 |
| PTH (pg/mL)* | 33,37 \pm 17,08 | 27,20 \pm 19,34 | 24,66 \pm 12,57 | 32,86 \pm 11,71 | 46,00 \pm 17,34 |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal escore-Z CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*; PCR: proteína C

reativa; VitD: vitamina D; PTH: paratormônio, n: número de participante; DP: desvio padrão.
*variáveis mensuradas apenas nos grupos ciclismo *indoor* e controle.

O contato com as crianças e adolescentes foi realizado através dos pais mediante intermédio da escola. Todos os adolescentes participaram voluntariamente do estudo, e seus responsáveis legais foram informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme critérios do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CNS resolução 466/2012).

Os programas de exercícios físicos foram executados nas escolas públicas de Curitiba e região metropolitana, com exceção do grupo ciclismo *indoor*, onde o programa de exercício físico foi realizado em uma academia na cidade de São José dos Pinhais/PR.

Os critérios de inclusão foram: a) não apresentar contraindicação médica ao exercício físico; b) ter idade entre 11 e 17 anos; c) IMC-Z $>+1$ conforme classificação proposta pela OMS; c) não apresentar doenças pré-existentes; d) não ter praticado atividade física regular nos últimos seis meses; e) não fazer uso de nenhum medicamento que interfira nos resultados da pesquisa e f) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável legal. Foram excluídos os participantes que não compareceram na coleta de dados após 12 semanas ou tiveram frequência inferior a 70% nos treinos.

5.3 PROGRAMAS DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

Todos os programas de exercícios físicos foram realizados no contraturno das aulas três vezes por semana, por um período de 12 semanas. Os participantes foram distribuídos em seis diferentes tipos de programa de exercício físico e um grupo controle. Abaixo especificações de cada programa:

Essa parceria possibilitou a união de dados e amostras de vários projetos independentes que ocorreram entre os anos de 2007 a 2019.

Programa 1 - Treinamento aquático: cada sessão teve duração total de 60 minutos, que foram divididos em 5 minutos de aquecimento, 45 minutos de

exercícios de aprendizagem de técnicas de natação ou caminhada aquática em suspensão (com auxílio de um colete, sem contato dos pés no fundo da piscina), e 10 minutos de resfriamento. A intensidade do treino iniciou com 35-55% frequência cardíaca de reserva (FCR) na 1ª a 4ª semana, aumentando progressivamente para 45-65% FCR na 5ª a 8ª semana, e 55-75% FCR na 9ª a 12ª semana (LEITE et al., 2010).

Programa 2 - Treinamento aeróbico terrestre: cada sessão teve duração de 115 minutos, que incluíam 5 minutos de aquecimento, 45 minutos de caminhada, 45 minutos de ciclismo indoor e 20 minutos de resfriamento. Os exercícios iniciaram com intensidade de 35-55% FCR entre a 1ª e 4ª semana, aumentando progressivamente para 45-65% FCR na 5ª a 8ª semana, e 55-75% FCR na 9ª a 12ª semana (MILANO et al., 2013).

Programa 3 - Treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT): cada sessão totalizou 45 minutos, que foram divididos em 5 minutos de aquecimento, 20 minutos de corrida intercalada com caminhada, e 20 minutos de resfriamento. O treino foi composto por séries de 4 tiros de corrida na maior velocidade possível por 30 segundos, com intensidade de 100% FCR, seguido de 60 segundos de caminhada com intensidade de 50% FCR. Foram realizadas 2 séries no total, com intervalo de 4 minutos entre elas. Para a progressão do treino foi acrescentado 1 tiro de corrida a cada semana até um total de 8 tiros (PIZZI, 2017).

Programa 4 - Treinamento combinado: cada sessão totalizou 75 minutos, que foram distribuídos em 5 minutos de aquecimento, 30 minutos treinamento de força (leg press, leg extension, leg curl, bench press, lateral pulldown e arm Curl), 30 minutos de corrida e/ou caminhada, e 10 minutos de resfriamento. O treinamento de força consistiu 3 séries de 6-10 repetições máximas, e a cada sessão a carga foi ajustada. A intensidade obtida na corrida e caminhada foi 80% e 50% do VO_{2pico} (LOPES et al., 2016).

Programa 5 - Treinamento intervalado de alta intensidade aquático (HIIT-AQ): cada sessão teve com 10 minutos de aquecimento, 25 minutos de exercícios aquáticos de alta intensidade, e 10 minutos de resfriamento, totalizando 45 minutos. Os exercícios aeróbicos aplicados foram corrida

estacionária, chute frontal e “SKY”. Foram realizadas 2 séries de 4 repetições de 30 segundos (80-95% FCR), com pausa ativa de 60 segundos (50% FCR), e intervalo de 4 minutos entre elas. Para a progressão do treino foi acrescentado 1 repetição de cada exercício por semana até um total de 8 repetições. Esse projeto foi finalizado em 2018.

Programa 6 - Treinamento aeróbico de ciclismo indoor: cada sessão teve duração total de 60 minutos, que foram divididos em 5 minutos de aquecimento, 50 minutos de exercícios aeróbicos de ciclismo *indoor* (com simulações de percursos planos, subida e descida) e 5 minutos de resfriamento. Os treinos iniciaram com intensidade de 35-55% FCR entre a 1ª e 4ª semana, aumentando progressivamente para 45-65% FCR na 5ª a 8ª semana, e 55-75% FCR na 9ª a 12ª semana. Esse projeto foi finalizado em 2019.

Grupo controle: o grupo controle foi informado para manter as suas atividades normais e não iniciar nenhum programa de exercícios durante o acompanhamento de 12 semanas. Esse projeto foi finalizado em 2019.

5.4 PERFIL ANTROPOMÉTRICO

A coleta dos dados antropométricos procedeu conforme orientações descritas no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (COGILL, 2003). As medições foram feitas ao início e término dos programas, no mesmo local onde foram aplicados os exercícios físicos. As técnicas utilizadas para obtenção dos dados antropométricos estão descritas abaixo (Tabela 6).

TABELA 6 - TÉCNICAS UTILIZADAS PARA OBTENÇÃO DAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.

| Variável | Unidade de medida | Equipamento |
|--------------------------|-------------------|---|
| Altura | Centímetros | Estadiômetro com precisão de 0,1 cm |
| Massa corporal | Quilograma | Balança digital |
| Circunferência abdominal | Centímetros | Fita antropométrica flexível e inextensível com resolução de 0,1 cm |

O IMC foi calculado através do peso (kg) dividido pela altura (cm) ao quadrado. O IMC varia conforme a idade, sexo e fase de desenvolvimento de crianças e adolescentes, portanto, os valores do IMC foram convertidos em IMC escore Z (IMC-Z) através do programa WHO Anthro Plus®, versão 1.0.4. De acordo com as especificações da OMS a criança ou adolescente é considerado com sobrepeso quando seu IMC-Z for maior $>+1$, e obeso quando for $\geq +2$ (WHO, 2007).

A circunferência abdominal (CA) foi mensurada em cm, A fita foi aplicada sobre a pele, na altura da borda superior da crista ilíaca, paralelamente ao solo, com o indivíduo em pé, com o abdômen relaxado e com os braços ao longo do corpo e os pés unidos (FERNÁNDEZ et al., 2004).

O percentual de gordura corporal (%GC) foi avaliado pelo método de impedância bioelétrica (BIA), com o aparelho *Biodynamics tetrapolar*. O procedimento foi realizado nos indivíduos em jejum de 10 a 12 horas, no período da manhã, em decúbito dorsal. Os eletrodos foram posicionados na superfície dorsal das mãos e dos pés, próximos às articulações metacarpo-falangeanas e metatarso-falangeanas, entre as proeminências distais do rádio e da ulna e entre o maléolo tibial e fibular. Os dados de resistência foram obtidos, e a massa de gordura corporal foi calculada por meio de equações validadas (HOUTKOOPE et al., 1992).

5.5 PERFIL CARDIOMETABÓLICO

A pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) e diastólica (PAD, mmHg) foram aferidas com o indivíduo sentado, após 10 minutos de repouso, através do monitor de pressão arterial automático *Omron* (FALKNER; DANIELS, 2004).

O perfil metabólico dos participantes da pesquisa foi obtido a partir da coleta de sangue periférico após jejum de 8 a 12 horas. As amostras foram enviadas para análise por meio de protocolos previamente estabelecidos em laboratório de análises clínicas. O perfil metabólico dos adolescentes foi mensurado antes e após as 12 semanas, tanto nos grupos submetidos aos

programas de exercícios físicos quanto no grupo controle. As variáveis que compõem o perfil metabólico estão descritas na Tabela 7.

TABELA 7 - MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO.

| Variável | Unidade de medida | Importância | Forma de mensuração |
|---------------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|
| Colesterol total | mg/dL | Perfil lipídico | Método enzimático |
| Triglicerídeos | mg/dL | Perfil lipídico | Método Colorimétrico |
| HDL-C | mg/dL | Perfil lipídico | Método Colorimétrico |
| LDL-C | mg/dL | Perfil lipídico | Método - Fórmula de Martin |
| Glicose | mg/dL | Perfil glicêmico | Método Enzimático |
| Insulina | μU/mL | Perfil glicêmico | Método Quimioluminescência |
| HOMA-IR | - | Resistência insulínica | Cálculo ¹ |
| QUICKI | - | Sensibilidade insulínica | Cálculo ² |
| TyG | - | Resistência insulínica | Cálculo ³ |
| Proteína C reativa* | mg/L | Marcador inflamatório | Método Imunoturbidimétrico |
| Vitamina D* | ng/mL | Homeostase do cálcio | Método Quimioluminescência |
| Paratormônio* | pg/mL | Homeostase do cálcio | Método Quimioluminescência |

NOTA: HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein cholesterol*; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*. *exames realizados apenas nos participantes dos grupos ciclismo indoor e controle,

¹ $[(\text{glicemia em mg/dL}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})] / 405$, ² $1 \div [\text{Log insulinemia jejum } (\mu\text{U/mL}) + \text{Log glicemia jejum (mg/dL)}]$, ³ $\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$

5.6 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DOS SNPs

As amostras de DNA foram extraídas a partir de 5 ml de sangue periférico total pelo método de salting-out (LAHIRI; NURNBERGER Jr, 1991). As concentrações do DNA foram estimadas através de espectrofotometria (*Nanodrop*). De acordo com essas concentrações, as amostras foram diluídas em água Mili-Q para concentrações de 20 ng/μl de DNA.

Todas as genotipagens foram realizadas por meio do ensaio de discriminação alélica TaqMan (*Applied Biosystems*), e soluções e quantidades utilizadas em cada reação estão descritas na Tabela 8.

TABELA 8 – CONCENTRAÇÕES E QUANTIDADES UTILIZADAS NA REAÇÃO DE AMPLIFICAÇÃO.

| REAGENTES | CONCENTRAÇÃO | QUANTIDADE POR REAÇÃO |
|-----------------|--------------|-----------------------|
| Master Mix | 1X | 3,0 µL |
| Sonda + Primers | 0,5X | 0,3 µL |
| DNA | 20 ng/µL | 3,0 µL |
| H2O destilada | - | 1,7 µL |
| VOLUME FINAL | - | 8 µL |

O equipamento utilizado para realizar as genotipagens foi o SetOnePlus™ Real Time PCR System (*AppliedBiosystems*), seguindo as condições: 1º passo de 2 minutos a 50°C; 2º passo de 10 minutos a 95°C; e 50 ciclos de 15 segundos a 95°C intercalados por 1 minuto a 62°C. Informações sobre os polimorfismos investigados estão descritas na Tabela 9.

TABELA 9 - INFORMAÇÕES E CARACTERÍSTICAS DOS POLIMORFISMOS INVESTIGADOS.

| Gene | SNP | ID SNP | Alteração alélica | Alteração no códon | Tipo de alteração | Posição na Proteína |
|--------------|----------|-----------|-------------------|----------------------------|-------------------|---|
| <i>ADRB2</i> | Gly16Arg | rs1042713 | G>A | <u>G</u> GG <u>A</u> GA | missense | Aminoácido 16 Domínio extra celular |
| <i>ADRB2</i> | Gln27Glu | rs1042714 | C>G | <u>C</u> AA <u>G</u> AA | missense | Aminoácido 27 Domínio extra celular |
| <i>ADRB3</i> | Trp64Arg | rs4994 | T>C | <u>T</u> GG <u>C</u> GG | missense | Aminoácido 64 Domínio citoplasmático |

Devido ao fato desse estudo ter agrupado amostras de vários projetos independentes, o número de indivíduos com dados coletados conforme a variável não é o mesmo, como mostra a Tabela 10, a qual apresenta a quantidade de indivíduos com dado disponível para cada variável e genótipos para os polimorfismos investigados.

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS PARA CADA UM DOS POLIMORFISMOS ESTUDADOS.

| Variáveis | <i>ADRB2</i> Arg16Gly | <i>ADRB2</i> Gln27Glu | <i>ADRB3</i> Trp64Arg |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Perfil antropométrico | | | |
| %G | 105 | 66 | 140 |
| CA | 118 | 72 | 153 |

| | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|
| IMC-Z | 162 | 116 | 198 |
| Perfil cardiometabólico | | | |
| PAD | 158 | 110 | 189 |
| PAS | 158 | 110 | 189 |
| CT | 162 | 116 | 198 |
| HDL-C | 162 | 116 | 198 |
| LDL-C | 162 | 116 | 198 |
| TG | 161 | 116 | 197 |
| GLI | 161 | 115 | 197 |
| INS | 150 | 89 | 160 |
| H-IR | 149 | 88 | 159 |
| QUICKI | 149 | 88 | 159 |
| TyG | 160 | 115 | 196 |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal escore-Z CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*.

5.7 EXTRAÇÃO DE mRNA E RT-qPCR

Aproximadamente 6 mL de sangue total foram coletados dos grupos ciclismo indoor e controle, antes e após 12 semanas. A separação de células mononucleadas do sangue periférico foi realizada em duas etapas, de 3mL de sangue total com 3 mL de *Histopaque* seguindo as orientações do fabricante. As extrações de mRNA foram realizadas através do kit *PureLink total blood* conforme instruções do fabricante.

A concentração do mRNA das amostras foi estimada através de espectrofotometria (*Nanodrop*), que em seguida foram tratada com a enzima de digestão DNase I, livre de RNase (*Thermo Scientific*), que degradou o DNA genômico presente na amostra. Na sequência a síntese de cDNA foi realizada através do kit de transcrição reversa da *Applied (High-Capacity cDNA Reverse Transcription)* conforme orientações do fabricante. O cDNA obtido foi diluído com água DEPC na proporção de 1:5.

Os níveis de expressão gênica foram quantificados através do ensaio quantitativo de PCR em tempo real (RT-qPCR). Os pares de primers utilizados foram os mesmos usados por Azadpour e colaboradores (AZADPOUR;

TARTIBIAN; KOŞAR, 2017). Para cada 4,4µl de cDNA, foram utilizados 0,3µl de primer reverse, 0,3µl de primer forward e 4,4µl de SYBR Green (Applied Biosystems), o equipamento utilizado foi o Viia 7™ *Real Time PCR System* (AppliedBiosystems).

As análises foram realizadas em triplicatas, e a β -actina foi utilizada como controle endógeno normalizador. Os valores médios foram calculados, e os valores relativos de expressão do gene *ADRB2* foram obtidos pelo método Delta-Delta-Threshold Cycle (DDCT)(LIVAK; SCHMITTGEN, 2001).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As distribuições das variáveis contínuas foram avaliadas para a normalidade pelo teste Kolmogorov- Smirnov com correção de Lilliefors. As médias antes e após a intervenção foram comparadas por testes paramétricos pareados (teste t pareado) ou não paramétricos (Wilcoxon).

As correlações entre os níveis de expressão de *ADRB2* e outros dados contínuos foram calculadas pelas correlações de Pearson ou Spearman.

As frequências alélicas e genótípicas foram obtidas por contagem direta, e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado através do teste do qui-quadrado. Modelos dominantes, recessivos e de ausência de dominância foram avaliados para cada SNP. Os modelos que melhor se ajustaram foram: modelo dominante para Gly16Arg (Gly16Gly + Gly16Arg vs. Arg16Arg), modelo recessivo para Gln27Glu (Gln27Gln + Gln27Glu vs. Glu27Glu) e modelo dominante para Arg64Trp rs4994 (Arg64Arg + Arg64Trp vs. Trp64Trp).

Também foram utilizados testes de comparação entre médias independentes, para variáveis paramétricas (teste t) ou não paramétricas (Mann Whitney) foram aplicados tendo os diferentes genótipos como variável agrupadora. Análises de regressão múltipla (corrigida para sexo, idade, tipo de exercício físico e IMC-Z quando possível) foram aplicadas para avaliar a associação entre os diferentes alelos dos polimorfismos investigados e as variáveis do perfil antropométrico e cardiometabólico. A significância estatística adotada para todos os testes foi de 0,05 (5%).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 CAPÍTULO 1

O artigo foi formatado nas normas para submissão da revista JAMA Pediatrics.

***ADRB2* gene expression and polymorphisms influence responsiveness to physical exercise programs: a longitudinal study applied to overweight or obese Brazilian children and adolescents.**

Authors

Silvia de Souza e Silva¹, Lupe Furtado-Alle¹, Ricardo Lehtonen Rodrigues de Souza¹, Patricia Ribeiro Paes Corazza², Maiara Cristina Tadiotto², Francisco José de Menezes Júnior², Maria de Fátima Aguiar Lopes², Gabrielle Araujo do Nascimento¹, Mayza Dalcin Teixeira¹, Gersa Eisfeld Milano-Gai², Larissa Rosa da Silva², Juliana Pizzi², Wendell Arthur Lopes², Tatiana Aparecida Affornali Tozo², Kátia Sheylla Malta Purim³, Neiva Leite² and Luciane Viater Tureck¹

¹Postgraduate Program in Genetics. Department of Genetics, Federal University of Paraná (UFPR), Centro Politécnico, Jardim das Américas, 81531-990, Curitiba, Paraná State, Brazil.

²Department of Physical Education, Federal University of Paraná (UFPR), Address: Coração de Maria, 92. Jardim Botânico, 80215-370, Curitiba, Paraná State, Brazil.

³Positivo University, Medicine Department, Address: Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300. Campo Comprido, 81280-330, Paraná State Brazil.

Corresponding author:

Luciane Viater Tureck

Polymorphism and Linkage Laboratory, Department of Genetics, Federal University of Paraná, Brazil. Address: Francisco H dos Santos, 210. Centro Politécnico/ Setor de Ciências Biológicas/ Jardim das Américas, CEP 81531-990, Curitiba, Paraná State, Brazil

Tel: +55 041 3361-1730

E-mail: luviater@gmail.com

KEY POINTS

Question: What is the relationship between the *ADRB2* gene expression and polymorphisms, and the anthropometric and cardiometabolic profile of overweight or obese adolescents in response to physical exercise programs?

Findings: In this study of genetic association, carriers of the Glu27 allele showed significant improvements in the metabolic profile while individuals with higher *ADRB2* gene expression were associated with reduced body fat in response to physical exercise programs.

Meaning: The response of the anthropometric and cardiometabolic profile of adolescents submitted to physical exercise programs, varies according to the expression levels of the *ADRB2* gene and to different genotypes of the investigated polymorphisms.

ABSTRACT

Importance: $\beta 2$ receptors play a fundamental role in adipose tissue lipolysis, and variants in the *ADRB2* gene are associated with susceptibility to obesity

Objective: To investigate whether there is a relationship between the *ADRB2* gene expression and polymorphisms, and the anthropometric and cardiometabolic profile of obese / overweight adolescents undergoing physical exercise programs.

Design, Setting, and Participants: The study enrolled participants from seven different programs of physical exercise (Aquatic training, Land-based aerobic training, High intensity interval training, Combined training, High intensity aquatic interval training and Indoor cycling) carried out between 2007-2019. The study included 216 overweight or obese children and adolescents (53% boys, 47% girls) with an average age of 13.20 ± 1.92 years. A total of 198 participants underwent physical exercise programs (three times a week for 12 weeks) and 18 did not perform such exercises as a control group. The anthropometric and cardiometabolic profile was collected at the baseline and after 12 weeks of exercises. The Arg16Gly (rs1042713) and Gln27Glu (rs1042714) *ADRB2* polymorphisms were analyzed, and *ADRB2* expression was evaluated at the baseline and after 12 weeks in the control and indoor cycling group.

Main Outcomes and Measures: The difference in level of expression of the *ADRB2* gene, allelic variants of this gene and also of the *ADRB3* gene, alters the anthropometric and cardiometabolic profile of obese or overweight adolescents in response to physical exercise programs.

Results: The expression levels of the *ADRB2* gene were not modified according to the physical exercise program applied ($p = 0.492$), however, physically active obese individuals showed greater expression compared to sedentary obese individuals ($p = 0.048$). Individuals who showed a greater increase in the expression levels of the *ADRB2* gene as a result of physical exercise lost more body fat (%) ($p = 0.038$). At the baseline, carriers of the Gly16 allele had, on average, less 0.13 in the TyG index, compared to those with the Arg16Arg genotype ($p = 0.04$), while carriers of the Glu27Glu genotype showed an average increase of 5.35. mg / dL in glucose levels, compared to those with the Gln27 allele ($p = 0.03$). After physical intervention, carriers of the Glu27Glu genotype showed, on average, 30.03 mg / dL less in the TG levels and 0.11 less in the TyG index, compared to those with the Gln27 allele ($p = 0.01$, $p = 0.03$, respectively). In response to the exercise programs those with Glu27Glu genotype presented mean reductions of 30.03 mg / dL in the levels of TG and 0.11 in the value of the TyG index, compared to those with the Gln27 allele ($p = 0.01$, $p = 0.03$, respectively).

Conclusions and Relevance: The Gly16 allele was associated with less susceptibility to insulin resistance, while the Glu27Glu genotype was associated

with higher glucose levels, at the baseline. After physical intervention, the Glu27Glu genotype was associated with lower TG levels and lower risk to IR. In response to physical exercise, the Glu27Glu genotype was associated with greater reductions in TG levels and lower risk to IR. These results indicate that the investigated genetic variables influenced the responsiveness to physical exercise programs applied to obese and overweight children and adolescents who participated in this study.

INTRODUCTION

Childhood obesity is a major concern worldwide. Although its prevalence has increased across the world, demonstrating the same pattern, its numbers vary according to the population: among North Americans school aged-children (6-11years) the prevalence of obesity was 18.4% in 2015-2016¹; among European children (mean age around 8 years) the prevalence of overweight and obesity was: 16.6% (North Europe), 16.4% (West-Central Asia) and 35.5% in South Europe². In Brazil, a research conducted with a large sample of 10-13 years' students, found 10.6% of overweight prevalence and 9.4% of obesity prevalence in the South region³.

Since it is widely known that the childhood obesity impairs health and social aspects⁴, being an independent factor to cardiovascular events and even mortality in adult life⁵, optimize widely used practices towards the prevention and treatment of obesity is essential. In this sense, studies of about new approaches in programs of physical exercise for adults have found promisors results⁶⁻⁹. A recent meta-analysis suggested that high-intensity interval training might have greater effect on improvement of cardiorespiratory fitness in adults, compared to endurance training¹⁰. However, for children, there are less studies in this field and some parameters such as volume, intensity and frequency are still not well established for treatment and prevention of childhood obesity^{11,12}.

The beneficial effect of physical exercise is mediated by catecholamines (adrenaline and noradrenaline), which activates the β -adrenergic signaling pathway in adipocytes, stimulating the lipolysis, that

reduces the adipocyte size and lipid content. Among the β -adrenergic receptors responsible for mediate the lipolysis, the β_2 receptors (β_2 -AR), codified by *ADRB2* gene, have been widely studied. Lower expression levels of *ADRB2* gene were associated to obesity, been even lower in visceral adipose tissue compared to subcutaneous adipose tissue of obese individuals¹³. Studies have found that the expression levels of *ADRB2* gene can be upregulated by physical exercise: obese women submitted to moderate-intensity aerobic exercise training (MIET) showed an increase in *ADRB2* expression¹⁴, the same observed in trained road cyclists submitted to a maximal intensity of incremental bicycle exercise test¹⁵. The interaction between *ADRB2* expression and high-intensity interval training has not been investigated yet.

Therefore, the levels of *ADRB2* expression might contribute to the variation in the responsiveness to a physical exercise program, and, besides that, the effectiveness of the β -AR in promoting lipolysis is also relevant in this context. Some polymorphisms, such as Arg16Gly and Gln27Glu of *ADRB2* gene were associated with receptor alterations and/or changes in the β -adrenergic signaling pathway in adipocytes^{16–20}, which can also influence the lipolysis process mediated by physical exercise.

Considering this scenario, the aim of this study was to investigate the relationship of *ADRB2* gene polymorphisms (Arg16Gly rs1042713 and Gln27Glu rs1042714), and the *ADRB2* gene expression levels, with the responsiveness of obese and overweight children and adolescents submitted to a program of physical exercise, regarding their anthropometric and cardiometabolic profile.

METHODS

Study design and sample

This study was composed with participants who attended one of the seven waves of data collection. Each wave corresponded to a particular program of physical exercise applied between 2007 and 2019, except for the control group that was not included in a physical exercise program. In a general way, the study had a longitudinal design, as we collected data from participants before the application of physical exercise programs, and after that, which allowed us to analyze the interaction of genetic variables with the effectiveness of the programs. Besides that, we also conducted transversal analyses carried out in two distinct moments: before and after the application of the programs. Details about the study design are shown in Figure 1.

All participants were children and adolescents recruited in schools at Paraná State, Southern Brazil. The inclusion criteria adopted were: do not have any chronical disease, medical liberation for practicing physical exercise, be previously sedentary, IMC-Z $\geq +1$ according to World Health Organization ²¹ do not take medicines to control weight or lipid profile. The potential participants who fitted in these criteria and agreed to participate of the study in a voluntary way, with the agreement of the legal responsible, had the free and informed term assigned by them, according to the guidelines of the ethics committee of the Federal University of Paraná (UFPR) (study approved under process

number 765.184/2003-11), and ethics committee of the Dom Bosco Faculty (study approved under process number 2.623.226).

For this study, we carried out the analysis in individuals who attended both examination cycles (before and after physical exercise programs or correspondent period), thus, 216 obese or overweight children and adolescents were included. The predominant ancestry was Euro-Brazilian (self-declared) and the mean of age was 13.20 ± 1.92 , being 53% boys and 47% girls.

Programs of physical exercise

The same trained staff (physical education professionals) conducted each program of physical exercise. All of them happened in after school special sessions, 3 sessions per week for 12 weeks. These sessions were offered in the school gym, in the University setting, or in a private gym. The minimal of adherence accepted was 70%.

A summary of each program is available in Table 1. More details are described in Supplementary Material, and also available in previously published works: Leite et al., 2010; Milano et al., 2013; Pizzi, 2017 and Lopes et al., 2016.

Anthropometric profile

Variables were collected following standardized methods²⁷, in the same places where the programs of physical exercise were applied.

The following variables were measured: height (cm), body mass (kg), abdominal circumference (cm). BMI was calculated using the formula $BMI = \text{body mass (kg)} / \text{height (cm)}^2$. Then it was converted into BMI-Z score (BMI-Z) according to the WHO percentile tables, which consider age and sex. Participants were classified as overweight when the BMI-Z is $> +1$ and obese when it is $> +2$ ²¹.

The percentage of body fat (%BF) was evaluated through the bioelectrical impedance method (BIA), using the Biodynamics Tetrapolar equipment. The procedure was performed after a 10-12 hour fasting and bladder emptying. The participants were placed in the supine position, the electrodes were placed on the hands and feet. The resistance values obtained were used to calculate the percentages of lean body mass and body fat using validated equations ²⁸.

Cardiometabolic profile

Systolic (SBP, mmHg) and diastolic (DBP, mmHg) blood pressure were measured with automatic digital blood pressure monitor Omeron, after 10 minutes of rest with the individual seated and the right arm resting on the cardiac level ²⁹.

The peripheral blood samples were collected from participants under fasting status of 12 hours, and laboratory assays were conducted following standardized methods. Serum levels of glucose (GLU, mg/dL), insulin (INS, $\mu\text{UI/mL}$), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, mg/dL), total cholesterol

(CT, mg/dL) and triglycerides (TG, mg/dL) were measured. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, mg/dL) levels were calculated through Martin's equation³⁰. Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as $[(\text{glucose mg/dL}) \times (\text{insulin } \mu\text{U/mL})]/405$ ³¹ and quantitative index of verification of insulin sensitivity (QUICKI) with the equation $1/[\log (\text{fastinginsulin})(\text{mU/ml}) \times \log (\text{fasting blood glucose}) (\text{mMol/l})]$ ³². Triglyceride and glucose index (TyG) was obtained according to Simental-Mendia and collaborators: $\text{Ln} [(\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{Fasting blood glucose (mg/dL)})/2]$ ³³.

Plasmatic concentrations of C-reactive protein (CRP, mg/dL), parathyroid hormone (PTH, pg/mL) and vitamin D (VitD, ng/mL) were measured by standardized methods (only in the individuals who composed the program 6 and control group).

Genotyping

The DNA was extracted from peripheral blood by salting-out method³⁴ and after that diluted to 20ng/ μl . All single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped through a TaqMan SNP genotyping assay (Applied Biosystems), according the following conditions: 50°C for 60 s, 95°C for 10 min, 50 cycles of 95°C for 15 s and 62°C for 1 min, and 60°C for 30 s. Three previously sequenced control samples, representative of each possible genotypes for all the SNPs, were included in each assay. Details information of each SNP is available in Table 1 the supplementary material.

Leukocyte mRNA isolation and *ADRB2* expression analyzes

RNA was extracted from peripheral blood through PureLink total blood kit, following the fabricant instructions. The quantity of total RNA was estimated by spectrophotometry (260nm), then it was treated with the DNase I, RNase-free (Thermo Fisher Scientific). After that, the cDNA was obtained using the High-Capacity cDNA Reverse Transcription – Applied Biosystems.

Gene expression levels of *ADRB2* were analyzed by quantitative real-time PCR assay (RT-qPCR) using SYBR Green (Applied Biosystems) in the Viia 7™ Real Time PCR System equipment (AppliedBiosystems). Primer pairs for RT-qPCR were the same used for Azadpour and collaborators¹⁴. Three assays for each sample (triplicate) were made and mean values were calculated. As an internal control, the housekeeping gene b-actin was used. The relative quantification of mRNA levels of *ADRB2* gene were obtained by the Delta-Delta-Threshold Cycle (DDCT) method³⁵.

Statistical Analysis

Continuous data are reported as means and standard deviation (SD) and these data were tested for normality by Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction. Initial GLU, TyG and %BF; final AC, %BF, TC, GLU, QUICKI, TyG; and Δ TC, Δ HDL-C, Δ LDL-C, Δ GLU, Δ TyG had a parametric distribution. The

other variables had a non-parametric data distribution. Outliers were removed from the analysis.

Means or median before and after the application of the physical exercise programs were compared by paired t test paired (for normal data) or Wilcoxon test (non-parametric data).

Correlations between *ADRB2* expression levels and others continuous data were calculated by Spearman correlation.

Allele and genotype frequencies were obtained by direct count and Hardy-Weinberg equilibrium was tested by Chi-square test. Dominant, recessive and absence of dominance models were evaluated for each SNP. The model of allelic interaction that best fitted to our data was adopted: dominant model for Arg16Gly (Gly16Gly+ Arg16Gly vs. Arg16Arg); recessive model for Gln27Glu (Gln27Gln+Gln27Glu vs. Glu27Glu).

Means grouped by genotypes were compared by independent t test or Mann Whitney U test.

Transversal and Longitudinal (Δ) associations of the outcomes variables with *ADRB2* polymorphisms were evaluated by multivariable regression analysis, corrected for age, sex and BMI (except when the BMI was the outcome variable) – transversal analysis; and for age, sex, modality of physical exercise applied and BMI (except when the BMI was the outcome variable) – longitudinal analysis. The statistical significance adopted for the tests was 0.05 (95% of confidence).

RESULTS

Effect of physical intervention on anthropometric and cardiometabolic profile of obese and overweight children and adolescents

The physical intervention programs were effective reducing mean anthropometric measures: participants reduced: 2.42% of %BF, 1.69 cm of AC and 0.22 kg/m² of BMI-Z. It was also observed the mean improvement of the cardiometabolic profile the participants reduced: 7.54 mg/dL of TC levels, 5.56 mg/dL of LDL-C, 10.42 mg/dL of TG, 1.5 mg/dL of GLU, 2.54 μ UI/MI of INS, 0.54 of HOMA-IR and 0.06 of TyG, besides the increase of 0.01 in QUICKI index (table 2).

ADRB2 gene expression levels analysis

The physical exercise program applied in group 6 did not change the expression levels of the *ADRB2* gene ($p=0.49$). Initial *ADRB2* expression levels in this group and in the control group were also similar ($p=0.57$). However, the *ADRB2* expression levels, measured after the application of the physical exercise program, were, on average, 53% higher in group 6 compared to the final measure obtained from the control group ($p=0.048$) (figure 2).

No correlations were found between the initial or final levels of *ADRB2* expression and the anthropometric and cardiometabolic profile of the participants submitted to the physical exercise program 6 (Table 3). However,

regarding the response to the program (Δ), individuals in group 6 who showed greater increase in *ADRB2* gene expression had greater loss of %BF ($p=0.038$). Investigating this relationship, when we corrected the analysis for sex and Δ IMC-Z, 57% of the variation observed in Δ %BF was due to Δ *ADRB2* expression levels ($p=0.046$).

***ADRB2* polymorphisms analysis**

All the investigated polymorphisms had their genotype distribution in Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). Allele and genotype frequencies of these polymorphisms are available in table 2 of the supplementary material.

Associations between the polymorphisms and initial anthropometric and cardiometabolic profile of the participants were tested, correcting these analyses for sex, age, and when possible BMI-Z (Table 4). Gly16 allele carriers of the *ADRB2* gene showed, on average, 0.13 less in the TyG index, compared to the Arg16Arg genotype carriers ($p= 0.04$). In relation to the other polymorphism of this gene, carriers of the Glu27Glu genotype had, an average increase of 5.35 mg/dL in glucose levels, compared to the Gln27 allele carriers ($p = 0.03$). The same results were also found in the tests of mean comparisons without correction for covariates.

The same analyses were conducted, considering the final anthropometric and cardiometabolic profiles (post intervention measures) and the investigated polymorphisms, adjusting for age, sex, modality of physical exercise program and BMI-Z when possible (Table 4). The Glu27Glu genotype

carriers of the *ADRB2* gene showed, an average, 30.03 mg/dL less in the TG levels and 0.11 less in the TyG index, compared to Gln27 allele carriers (Gln27Glu + Gln27Gln) ($p = 0.01$, $p = 0.03$ respectively) (Table 4).

The effects of the possible interactions between polymorphisms and participants responsiveness to the physical exercise programs were also investigated (Table 4). The Glu27Glu genotype carriers of the *ADRB2* gene showed a greater reduction in TG levels: they reduced, on average, 49.85 mg/dL more, compared to the Gln27 allele carriers ($p = 0.001$). The same was observed in the TyG index: carriers of the Glu27Glu genotype reduced 0.48 more, compared to carriers of the Gln27 allele ($p = 0.001$). Tests of comparison of means without correction for covariates were also significant for both situations (Table 4).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first research that investigated changes in the *ADRB2* expression levels in obese and overweight children and adolescents submitted to physical exercise programs. The relationship between adrenergic receptors and the body composition, as well as between these receptors and the individual variability in physical exercise effectiveness has been studied, however, most studies have focused only on the polymorphisms of the genes encoding adrenergic receptors. Our study contributes to this field, but it also brings new insights on a functional level.

In a general way, we were able to explore different aspects of the interaction between the physical exercise programs and *ADRB2* gene, as result, we found that the programs were beneficial to the participants, however, individuals who had a greater increase in the *ADRB2* expression levels reduced more their percentage of body fat, and some *ADRB2* genotypes were associated to better cardiometabolic profiles regardless the physical exercise programs and also in response to them.

According WHO, the prevention of childhood obesity needs high priority around world. Basically, the imbalance between calories intake and calories expended is underlying the obesity, and changes in consumption and physical activity patterns have contributed to this imbalance. Children's exposure to high fat, high sugar, micronutrient-poor foods and low levels of physical exercise is greater in low and middle-income countries, such as Brazil ³⁶. In this sense, besides the reduction of energy intake from fats and sugars, engage children and adolescents in 60 minutes of moderate to vigorous physical exercise daily

is recommended ³⁷, however, in 2010, 81% of students aged 11-17 years in whole world did not achieve this standard recommendation ³⁷. In this sense, new approaches specific for children and adolescents have been developed and tested ³⁸⁻⁴⁰.

Our study included results from different physical exercise programs, however our aim was not to compare these protocols, thus we analyzed them together. In general, the anthropometric and cardiometabolic profile of the participants significantly improved in response to 3 sessions per week for 12 weeks of aerobic training, combined (aerobic + resistance training), high intensity interval training or cycling indoor training. Together, the changes in these profiles represent a reduction in cardiovascular risk ⁴¹⁻⁴³ and type 2 diabetes mellitus (T2DM) development ^{41,44,45} for the obese and overweight children and adolescents participants of this study. The only characteristics that did not improve were HDL-C levels and systolic and diastolic blood pressure. Regarding HDL-C levels, the responsiveness to physical exercise seems to depend on several factors, such as baseline HDL-C levels, since a study found that individuals who increased their HDL-C levels in response to a combined training had around 11% less HDL-C at baseline, compared to who did not change their HDL-C levels ⁴⁶. Training variables, such as modality, intensity among others, may also influence the HDL-C levels responsiveness, since higher-intensity exercise programs ⁴⁷ and aerobic seemed to induce greater improvements ⁴⁸. Probably these factors influenced our results, since our participants had acceptable basal HDL-C levels (>45 mg/dL) ⁴⁹, and the programs differed in their characteristics.

Physical exercise promotes vasodilatation capable of reducing blood pressure ⁵⁰, however, the adipose tissue dysfunction, associated with obesity, causes an increase in pro-inflammatory factors, that lead to arterial and endothelial stiffness ⁵¹. This condition prevents the proper function of vasodilation mechanisms ⁵², thus, a greater reduction in adipose tissue may be necessary to reduce the blood pressure of the study' participants.

The effects of physical exercise on energy metabolism are widely mediated by changes in gene expression levels, especially in tissues as skeletal muscle, adipose and liver ^{53,54}. Physiological response to exercise include heat shock, glycogen catabolism, muscle contraction, among others, that activate several signaling cascades to restore the energy balance, thus, regulatory gene responses are required to promote the necessary metabolic adaptations ⁵⁴.

In this context, the β 2 receptor, encoded by *ADRB2* gene, has a central role in the regulation of energy expenditure from adipose tissue, mediated by increased sympathetic activity and catecholamine release ⁵⁵, both mechanisms stimulated by physical exercise.

A wide range of transcription factors regulates the *ADRB2* gene transcription, such as CREB, p53, STAT3, MyoD and environmental factors, such as diet elements and physical exercise, can modulate these pathways of regulation ⁵⁶. Collins and collaborators demonstrated that the *ADRB2* gene transcription was increased in response to short-term agonist exposure (epinephrine) through its second messenger, CREB ⁵⁷, which represents a physiological feedback mechanism related to the physical exercise practice ⁵⁸. In fact, an increase in plasma catecholamine concentrations and in *ADRB2*

expression levels in peripheral blood mononuclear cells was found in young ice hockey players immediately after exercise ⁵⁹. Obese postmenopausal women with prehypertension showed a threefold increase in *ADRB2* expression levels after ten weeks of moderate-intensity aerobic exercise ¹⁴. The *ADRB2* transcription upregulation seems to be correlated with the increased expression of β 2 receptor in the cell surface, since studies have found elevated expression of β 2-AR in circulating lymphocytes after an acute bout of resistance exercise in both, men and women ⁶⁰.

On the other hand, another study which evaluated the *ADRB2* expression levels in abdominal adipose tissue of obese women submitted to a 12-week endurance training program did not find changes in gene expression ⁶¹. In our study, the *ADRB2* expression levels in peripheral blood of obese and overweight children and adolescents did not change after 12-weeks of indoor cycling, however, in these group, the final mean was higher than in the control group, which did not practice physical exercise. We hypothesized it can be due two factors: we may have lost the epinephrine effect on *ADRB2* expression, since the final blood collection did not occur just after the last training section, and a study found a significant decrease in leukocyte *ADRB2* expression levels 15 minutes after exercise in trained road cyclists ¹⁵. The another possibility is related the specifics of the study: obesity condition, age of participants and exercise protocol. Obese individuals showed a lower basal *ADRB2* expression in adipose tissue compared to eutrophic individuals ¹³, thus, obese individuals may be more resistant to *ADRB2* expression increase stimulated by physical exercise. Nevertheless, it was possible to observe a relative stable increase in

ADRB2 expression due the physical exercise, since control group showed lower expression levels.

An interesting correlation was found between *ADRB2* expression levels and percentage of body fat spent due the physical exercise. This result is coherent with the β 2-AR role in lipolysis. If we consider that individuals with higher *ADRB2* expression levels also had an increased expression of β 2-AR, the lipolysis, stimulated by physical exercise, was more effective in these individuals and the percentage of body fat was decreased more significantly.

The β 2-AR plays a broad role in the physiological response to exercise. This receptor is expressed in the cardiovascular, respiratory, metabolic and musculoskeletal systems ⁶². In the adipose tissue, this receptor regulates the lipid metabolism through energy expenditure from adipose tissue. Physical exercise increases the adrenaline secretion, which stimulates the β 2-AR. After that, a cascade is activated through the adenylyl cyclase – cAMP increase – protein kinase A activation; which culminates in hormone-sensitive lipase (HSL) and perilipin-1 activation and finally lipolysis ^{63,64}. Not only the density of receptors in the cell surface, but also the sensitivity of the receptors to the adrenaline determines the efficiency of the lipolysis process ⁶⁵.

In this sense, physical training increases the sensitivity of β 2-AR to adrenaline ⁶⁶, however, other factors inherent to the receptor itself can influence the sensitivity of β 2-AR, among these factors we can quote the polymorphisms in the *ADRB2* gene.

Among the most studied polymorphisms of *ADRB2* gene are: Gly16Arg and Gln27Glu. They are both common and functional, caused by missense

mutations situated in the extracellular N-terminus of the receptor ¹⁶. These polymorphisms cause different properties of agonist-promoted downregulation: The Gly16 variant was associated with enhanced agonist-promoted downregulation, while the Glu27 was found to be resistant to downregulation, and the combination (Gly16 and Glu27 alleles) was associated with enhanced downregulation ^{16,17}. Homozygous carriers of Glu27 allele showed larger fat cell size and insulin resistance, while Gly16 allele carriers had a fivefold increased β 2-AR agonist affinity ¹⁷. However, there is no consensus in the literature regarding the functional and physiological effects of these alleles. For example, some authors suggest a relationship between the Gly16 allele and higher BMI because of a lower receptor density ⁶⁷, others suggest a beneficial effect of Gly16 allele on obesity related phenotypes ⁶⁸.

Despite this, in our study, the associations between the baseline metabolic variables can be concordant with some functional effect of alleles already described: the reduced agonist responsiveness of Glu27 allele may have contributed to the higher glucose levels in homozygotes Glu27Glu, while the Gly16 allele was associated with lower TyG index, which can be due the agonist affinity and thus a more efficient lipolysis process.

Regarding the physical exercise responsiveness, homozygous Glu27Glu showed better outcomes: they reduced more the TG levels and TyG index, in addition, this genotype was associated with lower TG final levels and TyG final index. Thus, it is possible that the physical exercise minimizes the Glu27 effect. In this sense, there is also no consensus in the literature. Leońska-Duniec and collaborators found that women carriers of Gly16, Glu27 and *ADRA2A*

rs553668 G alleles reduced more fat mass in response to a 12-week aerobic training⁶⁹. On the other hand, Corbalán and collaborators demonstrated that women carriers of Glu27 allele were more resistant to losing weight⁷⁰. These discordant results may derive from the type of exercise applied or evaluated, sex and age of study participants.

Despite the results presented, our study has several limitations. Due the number of participants, it was not possible to stratify the sample by sex and type of exercise program. We dealt statistically with these limitations through multiple regression analysis. Due the same reason, the *ADRB2* expression analysis were not combined with individual genotypes, which could provide interesting results.

In conclusion, in response to 12-week physical exercise programs, obese and overweight children and adolescents participants of the study, showed an overall improvement in their anthropometric and metabolic profiles, however, individuals who increased more their *ADRB2* gene expression levels lost more body fat and carriers of Glu27 seemed to benefit most from the exercise programs, since their metabolic profile was most significantly improved.

Conflicts of Interest

The authors declare they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência/Ministério da Saúde (Decit/MS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Araucária, Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA-PR) and Produtividade em Pesquisa - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PQ/CNPq) for financial support.

REFERENCES

1. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.
2. Bel-Serrat S, Ojeda-Rodríguez A, Heinen MM, et al. Clustering of multiple energy balance-related behaviors in school children and its association with overweight and obesity—WHO european childhood obesity surveillance initiative (COSI 2015–2017). *Nutrients*. 2019;11(3). doi:10.3390/nu11030511
3. Fradkin C, Valentini NC, Nobre GC, dos Santos JOL. Obesity and Overweight Among Brazilian Early Adolescents: Variability Across Region, Socioeconomic Status, and Gender. *Front Pediatr*. 2018;6. doi:10.3389/fped.2018.00081
4. Smith JD, Egan KN, Montaña Z, et al. A developmental cascade perspective of paediatric obesity: a conceptual model and scoping review. *Health Psychol Rev*. 2018;12(3):271-293. doi:10.1080/17437199.2018.1457450
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905
6. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, et al. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): Neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(MAY). doi:10.3389/fnagi.2018.00076
7. Horne M, Hill A, Murells T, et al. Using avatars in weight management settings: A systematic review. *Internet Interv*. 2020;19(August 2019):100295. doi:10.1016/j.invent.2019.100295
8. Schippers M, Adam PCG, Smolenski DJ, Wong HTH, de Wit JBF. A meta-analysis of overall effects of weight loss interventions delivered via mobile phones and effect size differences according to delivery mode, personal contact, and intervention intensity and duration. *Obes Rev*. 2017;18(4):450-459. doi:10.1111/obr.12492
9. Ensenyat A, Espigares-Tribo G, Machado L, et al. Metabolic risk management, physical exercise and lifestyle counselling in low-active adults: Controlled randomized trial (BELLUGAT). *BMC Public Health*. 2017;17(1):1-15. doi:10.1186/s12889-017-4144-8
10. Cao M, Quan M, Zhuang J. Effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory fitness in children and adolescents: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9).

doi:10.3390/ijerph16091533

11. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: A systematic review of meta-analyses. *J. Obes.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/783103
12. Kim Y, Park H. Does Regular Exercise without Weight Loss Reduce Insulin Resistance in Children and Adolescents? *Int J Endocrinol.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/402592
13. Kurylowicz A, Jonas M, Lisik W, et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *J. Transl Med.* 2015;13(1). doi:10.1186/s12967-015-0395-2
14. Azadpour N, Tartibian B, Koşar ŞN. Effects of aerobic exercise training on *ACE* and *ADRB2* gene expression, plasma angiotensin II level, and flow-mediated dilation: A study on obese postmenopausal women with prehypertension. *Menopause.* 2017;24(3):269-277. doi:10.1097/GME.0000000000000762
15. Janikowska G, Kochańska - Dziurawicz A, Zebrowska A, Bijak A, Kimsa M. Adrenergic response to maximum exercise of trained road cyclists. *J. Hum Kinet.* 2014;40(1):103-111. doi:10.2478/hukin-2014-0012
16. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-Terminal Polymorphisms of the Human β 2-Adrenergic Receptor Impart Distinct Agonist-Promoted Regulatory Properties. *Biochemistry.* 1994;33:9414-9419. doi:DOI: 10.1021/bi00198a006
17. Large V, Hellström L, Reynisdóttir S, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J. Clin Invest.* 1997;100(12):3005-3013. doi:10.1172/JCI119854
18. Chong LK, Chowdry J, Ghahramani P, Peachell PT. Influence of genetic polymorphisms in the β 2-adrenoceptor on desensitization in human lung mast cells. *Pharmacogenetics.* 2000;10(2):153-162. doi:10.1097/00008571-200003000-00007
19. Moore PE, Laporte JD, Abraham JH, et al. Polymorphism of the β 2 - Adrenergic Receptor Gene and Desensitization in Human Airway Smooth Muscle. *Am J. Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2117-2124. doi:10.1164/ajrccm.162.6.9909046
20. Hoffstedt J, Poirier O, Thörne A, et al. Polymorphism of the human β 3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. *Diabetes.* 1999;48(1):203-205. doi:10.2337/diabetes.48.1.203

21. World Health Organization (WHO). BMI for age (5-19 years). World Health Organization. https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. Published 2007. Accessed August 3, 2019.
22. Leite N, Lazarotto L, Cavazza JF, et al. Efeitos de exercícios aquáticos e orientação nutricional na composição corporal de crianças e adolescentes obesos. *Rev. Bras Cineantropometria e Desempenho Hum.* 2010;12(4). doi:10.5007/1980-0037.2010v12n4p232
23. Milano GE, Leite N, Chaves TJ, Milano GE, Rodrigues de Souza RL, Alle LF. Atividade da butirilcolinesterase e fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercícios físicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(7):533-537.
24. Pizzi J. Efeito do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) nos fatores cardiometabólicos e na atividade enzimática da butirilcolinesterase (BChE) em adolescentes obesos. 2017. <https://hdl.handle.net/1884/56943>. Accessed September 10, 2019.
25. Lopes WA, Leite N, da Silva LR, et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. *J. Sports Sci.* 2016;34(20):1902-1912. doi:10.1080/02640414.2016.1142107
26. Milano GE. Polimorfismo nos genes dos receptores B2 e B3 adrenérgicos e modificações metabólicas em crianças e adolescentes com excesso de peso submetidos a programa de exercícios físicos e orientação nutricional. 2013:116. <http://hdl.handle.net/1884/30602>.
27. Lohman R, Roche T, Martorell A. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Human Kinetics Books; 1988.
28. Houtkooper LB, Going SB, Lohman TG, Roche AF, Van Loan M. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. *J. Appl Physiol.* 1992;72(1):366-373. doi:10.1152/jappl.1992.72.1.366
29. Falkner B, Daniels SR. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;44(4):387-388. doi:10.1161/01.HYP.0000143545.54637.af
30. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(19):2061-2068. doi:10.1001/jama.2013.280532
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.*

1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883

32. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-2410. doi:10.1210/jcem.85.7.6661

33. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304. doi:10.1089/met.2008.0034

34. Lahiri DK, Numberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res.* 1991;19(19):5444. doi:10.1093/nar/19.19.5444

35. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262

36. World Health Organization (WHO). *Report of the Commission on Ending Childhood Obesity.* Vol 105. Geneva: World Health Organization; 2016. doi:10.1016/j.xphs.2016.04.033

37. World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=1DD5B1807D03A972D6894F0C3AE5E7D1?sequence=1. Published 2010. Accessed September 3, 2019.

38. Chaplais E, Naughton G, Thivel D, Courteix D, Greene D. Smartphone Interventions for Weight Treatment and Behavioral Change in Pediatric Obesity: A Systematic Review. *Telemed e-Health.* 2015;21(10):822-830. doi:10.1089/tmj.2014.0197

39. Bejarano CM, Carlson JA, Cushing CC, et al. Neighborhood built environment associations with adolescents' location-specific sedentary and screen time. *Heal Place.* 2019;56:147-154. doi:10.1016/j.healthplace.2019.01.015

40. Faust L, Wang C, Hachen D, Lizardo O, Chawla N V. Physical activity trend extraction: A framework for extracting moderate-vigorous physical activity trends from wearable fitness tracker data. *J. Med Internet Res.* 2019;21(3). doi:10.2196/11075

41. Lee S, Kim Y, Kuk JL. What Is the Role of Resistance Exercise in Improving the Cardiometabolic Health of Adolescents with Obesity? *J. Obes Metab Syndr.* 2019;28(2):76-91. doi:10.7570/jomes.2019.28.2.76

42. Ahmeti GB, Idrizovic K, Elezi A, Zenic N, Ostojic L. Endurance training vs.

Circuit resistance training: Effects on lipid profile and anthropometric/body composition status in healthy young adult women. *Int J. Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1-15. doi:10.3390/ijerph17041222

43. Chiu CH, Ko MC, Wu LS, et al. Benefits of different intensity of aerobic exercise in modulating body composition among obese young adults: A pilot randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1-9. doi:10.1186/s12955-017-0743-4

44. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region. *Am J. Clin Nutr*. 2017;106(2):457-466. doi:10.3945/ajcn.117.153643

45. Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. *Nutrients*. 2019;11(10):1-24. doi:10.3390/nu11102432

46. Diniz TA, Rossi FE, Fortaleza ACS, et al. Changes in HDL-c concentrations after 16 weeks of combined training in postmenopausal women: Characteristics of positive and negative responders. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(1):38-44. doi:10.1139/apnm-2017-0294

47. Patnode CD, Evans C V., Senger CA, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(2):175-193. doi:10.1001/jama.2017.3303

48. Marques LR, Diniz TA, Antunes BM, et al. Reverse cholesterol transport: Molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. *Front Physiol*. 2018;9(MAY):1-11. doi:10.3389/fphys.2018.00526

49. National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl.5):S213-S256. doi:10.1542/peds.2009-2107C

50. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: What happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18. doi:10.1113/expphysiol.2011.058065

51. Zanolli L, Di Pino A, Terranova V, et al. Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(12):1222-1229. doi:10.1016/j.numecd.2018.08.003

52. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*. 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071667

53. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*. 2009;458(7241):1056-1060. doi:10.1038/nature07813
54. Barnes BR, Yun CL, Steiler TL, et al. Changes in exercise-induced gene expression in 5'-AMP-activated protein kinase γ 3-null and γ 3 R225Q transgenic mice. *Diabetes*. 2005;54(12):3484-3489. doi:10.2337/diabetes.54.12.3484
55. Kjaer M, Christensen NJ, Sonne B, Richter EA, Galbo H. Effect of exercise on epinephrine turnover in trained and untrained male subjects. *J. Appl Physiol*. 1985;59(4):1061-1067. doi:10.1152/jappl.1985.59.4.1061
56. Chikazawa M, Sato R. Identification of a Novel Function of Resveratrol and Genistein as a Regulator of β 2 -Adrenergic Receptor Expression in Skeletal Muscle Cells and Characterization of Promoter Elements Required for Promoter Activation. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(22):1-13. doi:10.1002/mnfr.201800530
57. Collins S, Bouvier M, Bolanowski MA, Caron MG, Lefkowitz RJ. cAMP stimulates transcription of the β 2-adrenergic receptor gene in response to short-term agonist exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(13):4853-4857. doi:10.1073/pnas.86.13.4853
58. Barnes P. Beta-adrenergic Receptors and Their Regulation. *Am J. Respir Crit Care Med*. 1995;152(6):838-860.
59. Kochanska-Dziurawicz AA, Janikowska G, Bogacz A, et al. Catecholamines and β 2-adrenoceptor gene expression before and after maximal incremental cycle test in young ICE hockey players: Relation to work performed. *Biol Sport*. 2013;30(2):85-90. doi:10.5604/20831862.1044222
60. Fragala MS, Kraemer WJ, Mastro AM, et al. Leukocyte β 2-adrenergic receptor expression in response to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1422-1432. doi:10.1249/MSS.0b013e31820b88bc
61. Richterova B, Stich V, Moro C, et al. Effect of endurance training on adrenergic control of lipolysis in adipose tissue of obese women. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1325-1331. doi:10.1210/jc.2003-031001
62. Sarpeshkar V, Bentley DJ. Adrenergic-B2 receptor polymorphism and athletic performance. *J. Hum Genet*. 2010;55(8):479-485. doi:10.1038/jhg.2010.42
63. Honnor RC, Dhillon GS, Londos C. cAMP-dependent protein kinase and lipolysis in rat adipocytes. I. Cell preparation, manipulation, and predictability in behavior. *J. Biol Chem*. 1985;260(28):15122-15129.
64. Clifford GM, Londos C, Kraemer FB, Vernon RG, Yeaman SJ. Translocation of hormone-sensitive lipase and perilipin upon lipolytic stimulation of rat adipocytes. *J. Biol Chem*. 2000;275(7):5011-5015. doi:10.1074/jbc.275.7.5011

65. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sport Med.* 2008;38(5):401-423. doi:10.2165/00007256-200838050-00004
66. Fell RD, Lizzo FH, Cervoni P, Crandall DL. Effect of Contractile Activity on Rat Skeletal Muscle β -Adrenoceptor Properties. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985;180(3):527-532. doi:10.3181/00379727-180-42212
67. Chou YC, Tsai CN, Lee YS, Pei JS. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. *Pediatr Int.* 2012;54(1):111-116. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03516.x
68. Pereira AC, Floriano MS, Mota GFA, et al. β 2 Adrenoceptor Functional Gene Variants, Obesity, and Blood Pressure Level Interactions in the General Population. *Hypertension.* 2003;42(4):685-692. doi:10.1161/01.HYP.0000085648.65419.17
69. Leońska-Duniec A, Jastrzębski Z, Jażdżewska A, et al. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss and improvement of metabolic profile in young women is associated with polymorphisms of adrenergic receptor genes. *J. Sport Sci Med.* 2018;17(1):134-144.
70. Corbalán MS, Marti A, Forga L, Martínez-González MA, Martínez JA. The 27Glu polymorphisms of the β 2 -adrenergic receptor gene interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. *Clinical Genetics.* April 1, 2002:305-307.

Figure 1 - Study design.

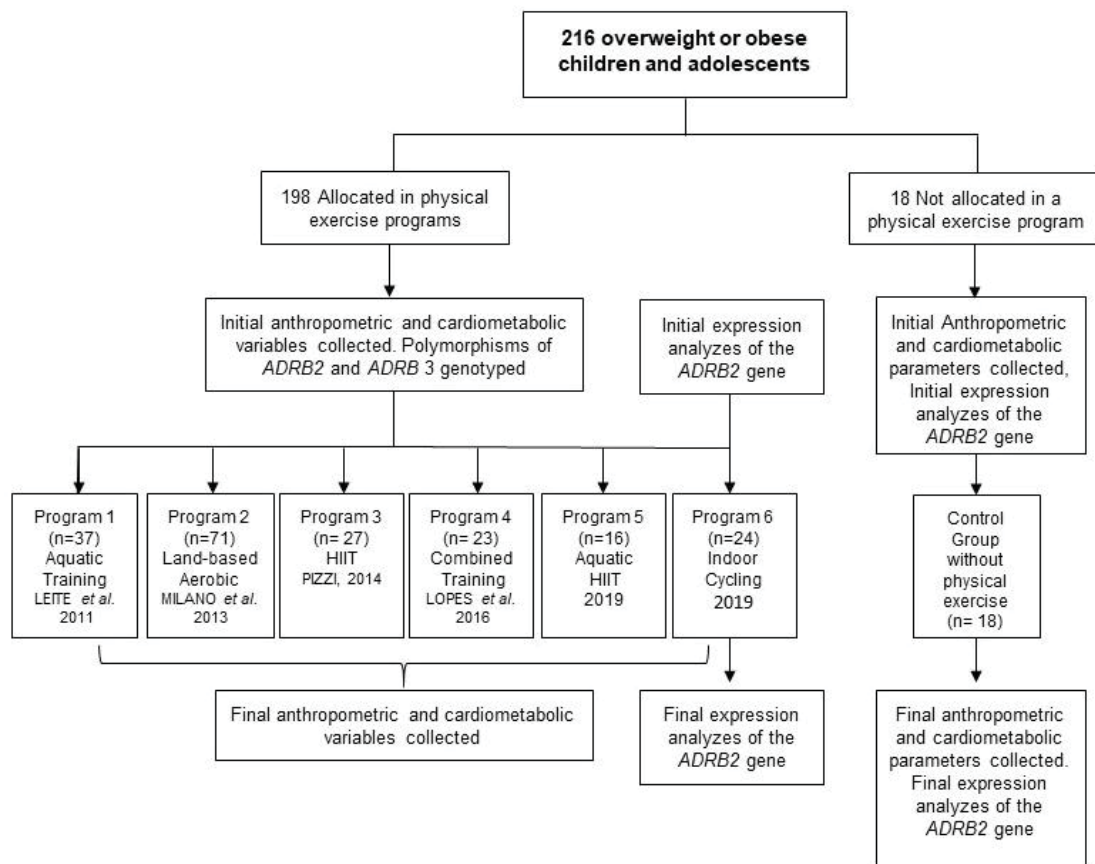


Table 1 – Summary of each program of physical exercise grouped in this study

| Program | Number of participants | Kind of physical exercise | Characteristics | Reference |
|---------------|------------------------|---|---|----------------------------------|
| 1 | 37 | Aquatic training | 05 min. heating 45 min. swimming technique or suspended water walking 10 min. stretching | Leite et al, 2010 ²² |
| 2 | 71 | Land-based aerobic training | 05 min. heating 45 min. walking 45 min. indoor cycling 20 min. stretching | Milano et al, 2013 ²³ |
| 3 | 27 | High intensity interval training (HIIT) | 05 min. heating 20 min. running interspersed with walking 20 min. stretching | Pizzi, 2017 ²⁴ |
| 4 | 23 | Combined training | 05 min. heating 30 min. resistance training (6 exercises) 30 min. walking/running 10 min. stretching | Lopes et al, 2016 ²⁵ |
| 5 | 16 | High intensity interval training (HIIT) aquatic | 05 min. heating 20 min. high intensity exercises 10 min. stretching | New group |
| 6 | 24 | Indoor cycling | 05 min. heating 50 min. indoor cycling exercise 05 min. stretching | New group |
| Control Group | 18 | No physical exercise program was applied | | New group |

Figure 2 - Means and SD of *ADRB2* gene expression measured in participants submitted to the program 6 of physical exercise (n=17) and in the control group (n=18).

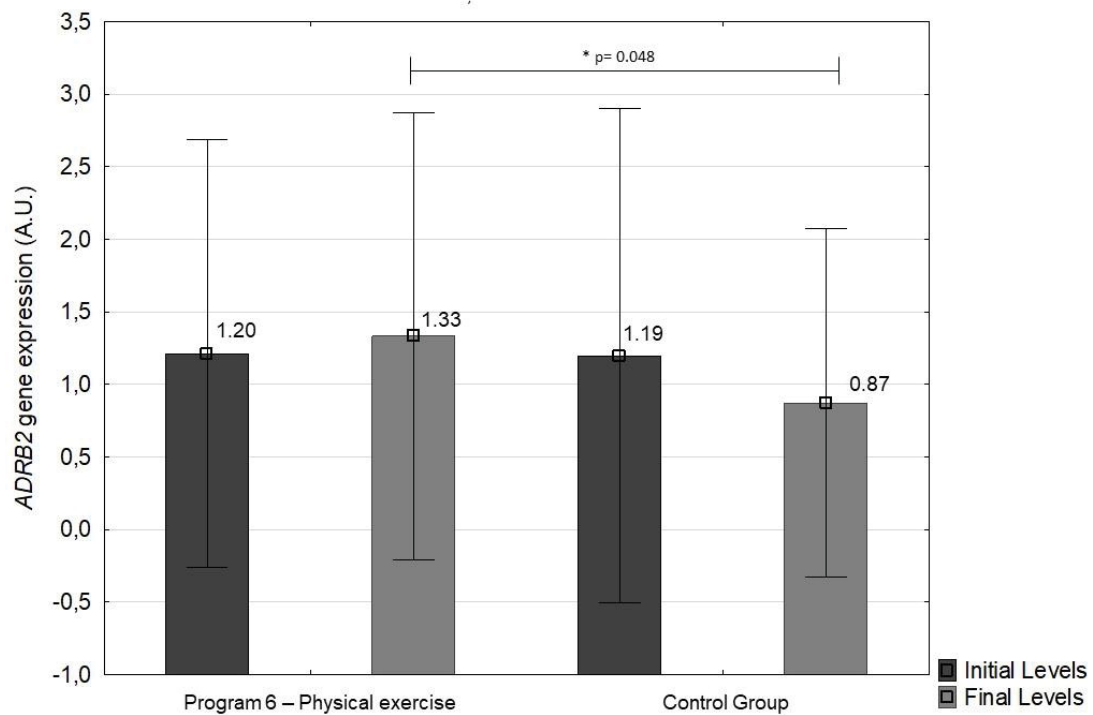


Figure 2 legend: A.U.: Arbitrary units; *p-value: group 6 *ADRB2* final levels vs. control group *ADRB2* final levels.

Table 2 – Characteristics of participants at moment initial and final of physical exercise programs.

| | n | Initial | | Final | | p-value |
|-------------------------|-----|---------|--------|--------|--------|--------------------------|
| Anthropometric profile | | Mean | ±SD | Mean | ±SD | |
| %BF | 134 | 39.09 | ±6.73 | 36.67 | ±7.22 | 8.28 x 10 ⁻¹³ |
| AC (cm) | 148 | 97.38 | ±12.45 | 95.69 | ±12.78 | 2.07 x 10 ⁻⁴ |
| BMI-Z | 197 | 2.96 | ±1.23 | 2.74 | ±1.19 | 4.35 x 10 ⁻¹² |
| Cardiometabolic profile | | | | | | |
| DBP (mmHg) | 119 | 69.15 | ±10.32 | 67.97 | ±10.15 | 0.082 |
| SBP (mmHg) | 127 | 109.84 | ±13.28 | 107.97 | ±13.50 | 0.304 |
| TC (mg/dL) | 187 | 165.89 | ±35.93 | 158.35 | ±32.04 | 1.09 x 10 ⁻⁴ |
| HDL-C (mg/dL) | 183 | 46.94 | ±12.46 | 47.28 | ±12.99 | 0.756 |
| LDL-C (mg/dL) | 188 | 96.56 | ±28.80 | 91.00 | ±27.57 | 1.25 x 10 ⁻⁴ |
| TG (mg/dL) | 185 | 113.71 | ±59.46 | 103.29 | ±51.42 | 0.011 |
| GLU (mg/dL) | 191 | 88.60 | ±8.52 | 87.10 | ±8.40 | 0.022 |
| INS (μUI/mL) | 155 | 16.82 | ±12.00 | 14.28 | ±9.00 | 2.08 x 10 ⁻⁴ |
| HOMA-IR | 157 | 3.63 | ±2.59 | 3.09 | ±2.05 | 1.82 x 10 ⁻⁴ |
| QUICKI | 157 | 0.33 | ±0.03 | 0.34 | ±0.03 | 2.40 x 10 ⁻⁵ |
| TyG | 186 | 4.55 | ±0.26 | 4.49 | ±0.24 | 0.008 |

Note: %BF: body fat percentage; AC: abdominal circumference; BMI-Z: body mass index score-Z; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; GLU: glucose; INS: insulin; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; TyG: triglyceride-glucose index; n: number of participants; SD: standard deviation; p-value: initial vs. final means.

Table 3 - Correlations between *ADRB2* expression levels and anthropometric and cardiometabolic profiles at different moments of the study

| Anthropometric profile | Initial | | | Final | | | Δ | | |
|-------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|--------------|
| | n | r | p | n | r | P | n | r | p |
| %BF | 12 | -0,45 | 0,138 | 13 | -0,27 | 0,379 | 10 | 0,66 | 0,038 |
| AC (cm) | 17 | 0,29 | 0,257 | 17 | -0,27 | 0,300 | 17 | 0,15 | 0,569 |
| BMI-Z | 17 | 0,12 | 0,646 | 17 | 0,14 | 0,586 | 17 | 0,04 | 0,889 |
| Cardiometabolic profile | | | | | | | | | |
| DBP (mmHg) | 17 | 0,28 | 0,277 | 17 | -0,15 | 0,570 | 17 | 0,11 | 0,666 |
| SBP (mmHg) | 17 | 0,27 | 0,291 | 17 | -0,05 | 0,837 | 17 | 0,01 | 0,959 |
| TC (mg/dL) | 17 | -0,12 | 0,646 | 17 | -0,23 | 0,365 | 17 | -0,26 | 0,309 |
| HDL-C (mg/dL) | 17 | -0,02 | 0,933 | 17 | -0,13 | 0,619 | 17 | 0,14 | 0,599 |
| LDL-C (mg/dL) | 17 | -0,32 | 0,205 | 17 | -0,17 | 0,526 | 17 | -0,15 | 0,573 |
| TG (mg/dL) | 17 | 0,10 | 0,701 | 17 | -0,04 | 0,877 | 17 | -0,43 | 0,084 |
| GLU (mg/dL) | 17 | 0,01 | 0,974 | 17 | 0,00 | 0,985 | 17 | -0,21 | 0,411 |
| INS (μ UI/mL) | 16 | 0,05 | 0,845 | 16 | 0,10 | 0,716 | 16 | -0,05 | 0,846 |
| HOMA-IR | 16 | 0,04 | 0,888 | 17 | 0,02 | 0,926 | 16 | -0,06 | 0,812 |
| QUICKI | 16 | -0,04 | 0,888 | 17 | -0,02 | 0,926 | 16 | 0,06 | 0,829 |
| TyG | 16 | 0,12 | 0,664 | 17 | 0,00 | 0,996 | 16 | -0,44 | 0,090 |
| CRP (mg/dL) | 17 | -0,45 | 0,073 | 17 | -0,14 | 0,592 | 17 | -0,15 | 0,567 |
| VitD (ng/mL) | 17 | 0,13 | 0,633 | 17 | 0,08 | 0,773 | 17 | 0,32 | 0,209 |
| PTH (pg/mL) | 13 | 0,21 | 0,499 | 15 | 0,37 | 0,174 | 11 | 0,10 | 0,769 |

Note: %BF: body fat percentage; AC: abdominal circumference; BMI-Z: body mass index score-Z; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; GLU: glucose; INS: insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; TyG: triglyceride-glucose index; CRP: C-reactive protein; VitD: vitamin D; PTH: parathormone; n: number of participants; p: Spearman's correlation coefficient and p-value: significance of p.

Table 4 – Transversal and longitudinal analyzes of the variables of participants grouped by genotypes of *ADRB2* gene

| Anthropometrics and cardiometabolic variables | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|----------------|------------|--------|-------------------|
| Gene SNP | Genotype | %BF | AC (cm) | BMI-Z (kg/m ²) | DBP (mmHg) | SBP (mmHg) | TC (mg/dL) | HDL-C (mg/dL) | LDL-C (mg/dL) | TG (mg/dL) | GLU (mg/dL) | INS (μU/mL) | HOMA IR | QUICKI | TyG |
| ADRB2 Gly16Arg | Gly16Gly+ | 39.02 | 96.56 | 2.71 | 69.62 | 110.18 | 162.60 | 48.59 | 92.64 | 109.55 | 87.71 | 16.58 | 3.53 | 0.33 | 4.52 |
| | Gly16Arg (n=131) | ±6.55 | ±11.60 | ±1.02 | ±10.64 | ±13.22 | ±35.71 | ±13.43 | ±26.57 | ±59.56 | ±9.09 | ±12.21 | ±2.62 | ±0.03 | ±0.26 |
| | Arg16Arg (n=31) | 40.64 | 97.24 | 3.03 | 69.87 | 112.63 | 170.49 | 44.63 | 98.52 | 136.50 ^b | 89.54 | 18.79 | 4.15 | 0.32 | 4.65 ^a |
| | | ±8.01 | ±11.16 | ±0.91 | ±10.96 | ±13.46 | ±37.86 | ±9.13 | ±30.02 | ±65.29 | ±6.64 | ±12.49 | ±2.71 | ±0.04 | ±0.26 |
| | p | 0.25 | 0.57 | 0.19 | 0.64 | 0.85 | 0.24 | 0.27 | 0.23 | 0.05 | 0.47 | 0.43 | 0.29 | 0.53 | 0.04 |
| ADRB2 Gln27Glu | Gln27Gln+ | 39.38 | 96.17 | 2.77 | 68.41 | 110.37 | 167.36 | 49.89 | 98.16 | 104.41 | 86.49 | 16.17 | 3.32 | 0.33 | 4.50 |
| | Gln27Glu (n=104) | ±8.10 | ±12.99 | ±1.23 | ±9.25 | ±12.36 | ±38.63 | ±14.88 | ±30.07 | ±51.60 | ±8.10 | ±13.25 | ±2.74 | ±0.03 | ±0.25 |
| | Glu27Glu (n=12) | 40.38 | 97.15 | 2.88 | 68.95 | 109.58 | 178.61 | 48.01 | 105.38 | 124.32 | 91.84 ^a | 16.65 | 3.83 | 0.33 | 4.60 |
| | | ±8.27 | ±9.23 | ±0.49 | ±8.15 | ±23.52 | ±23.52 | ±8.03 | ±23.41 | ±68.13 | ±6.56 | ±11.12 | ±2.54 | ±0.05 | ±0.28 |
| | p | 0.48 | 0.49 | 0.89 | 0.90 | 0.63 | 0.29 | 0.94 | 0.43 | 0.29 | 0.03 | 0.79 | 0.71 | 0.77 | 0.25 |
| ADRB2 Gly16Arg | Gly16Gly+ | 36.89 | 94.91 | 2.51 | 68.48 | 108.50 | 157.53 | 49.56 | 88.61 | 101.30 ^b | 86.64 | 14.52 | 3.12 | 0.34 | 4.49 |
| | Gly16Arg (n=131) | ±7.48 | ±11.75 | ±0.88 | ±10.42 | ±13.55 | ±32.14 | ±13.86 | ±27.13 | ±45.69 | ±8.37 | ±9.29 | ±2.11 | ±0.03 | ±0.24 |
| | Arg16Arg (n=31) | 36.57 | 93.98 | 2.77 | 68.58 | 108.80 | 162.19 | 45.95 | 92.25 | 118.65 | 85.44 | 14.15 | 3.08 | 0.34 | 4.53 |
| | | ±7.75 | ±11.21 | ±1.05 | ±8.70 | ±15.42 | ±36.98 | ±10.99 | ±32.20 | ±69.86 | ±9.31 | ±8.61 | ±2.01 | ±0.04 | ±0.29 |
| | p | 0.96 | 0.12 | 0.80 | 0.88 | 0.74 | 0.44 | 0.35 | 0.60 | 0.06 | 0.42 | 0.81 | 0.89 | 0.94 | 0.29 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------------------|
| ADRB2 Gln27Glu | Gln27Gln+ Gln27Glu (n=104) | 36.38 ±8.90 | 95.27 ±13.70 | 2.68 ±1.22 | 66.20 ±9.37 | 108.79 ±12.67 | 160.77 ±35.11 | 47.92 ±15.22 | 91.65 ±30.14 | 112.37 ^b ±50.62 | 84.36 ±7.85 | 14.05 ±8.60 | 2.93 ±1.98 | 0.34 ±0.03 | 4.53 ^a ±0.2 4 |
| | Glu27Glu (n=12) | 38.29 ±7.17 | 95.08 ±11.75 | 2.76 ±0.60 | 70.04 ±5.68 | 110.27 ±13.11 | 161.65 ±29.03 | 46.93 ±8.59 | 97.40 ±24.56 | 82.34 ±26.91 | 88.30 ±7.70 | 14.88 ±9.67 | 3.38 ±2.37 | 0.33 ±0.03 | 4.42 ±0.2 0 |
| | p | 0.30 | 0.49 | 0.92 | 0.16 | 0.81 | 0.94 | 0.76 | 0.55 | 0.01 | 0.24 | 0.36 | 0.53 | 0.60 | 0.03 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADRB2 Gly16Arg | Gly16Gly+ Gly16Arg (n=131) | -2.47 ±3.38 | -1.44 ±5.01 | -0.20 ±0.39 | -1.07 ±14.02 | -0.55 ±17.49 | -4.16 ±22.34 | 0.72 ±12.01 | -4.25 ±21.88 | -5.81 ±49.72 | -0.95 ±8.83 | -2.01 ±9.61 | -0.40 ±2.27 | 0.007 ±0.03 | -0.02 ±0.2 2 |
| | Arg16Arg (n=31) | -4.46 ±5.61 | -3.25 ±6.55 | -0.26 ±0.82 | -2.46 ±10.77 | -4.46 ±15.83 | -5.28 ±20.56 | 0.76 ±9.25 | -4.25 ±19.65 | -11.51 ±54.07 | -4.06 ±8.43 | -4.18 ±10.88 | -0.99 ±2.34 | 0.01 ±0.03 | -0.09 ±0.2 1 |
| | p | 0.08 | 0.12 | 0.64 | 0.96 | 0.56 | 0.59 | 0.76 | 0.80 | 0.92 | 0.10 | 0.29 | 0.23 | 0.43 | 0.26 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| ADRB2 Gln27Glu | Gln27Gln+ Gln27Glu (n=104) | -3.04 ±5.20 | -0.90 ±4.77 | -0.09 ±0.52 | -2.32 ±13.38 | 0.54 ±18.29 | -6.52 ±22.49 | -2.10 ±11.83 | -6.34 ±20.83 | 7.87 ±47.03 | -1.96 ±9.06 | -2.12 ±10.89 | -0.39 ±2.59 | 0.006 ±0.02 | 0.03 ±0.2 2 |
| | Glu27Glu (n=12) | -2.53 ±3.24 | -1.07 ±6.63 | -0.12 ±0.19 | 1.18 ±9.02 | -0.18 ±14.40 | -16.97 ±26.67 | -1.08 ±7.47 | -7.98 ±24.73 | -41.98 ^b ±51.64 | -3.54 ±8.12 | -1.80 ±3.94 | -0.45 ±1.01 | 0.001 ±0.02 | 0.18 ^a ±0.1 7 |
| | p | 0.81 | 0.92 | 0.81 | 0.27 | 0.94 | 0.23 | 0.63 | 0.98 | 0.001 | 0.34 | 0.97 | 0.87 | 0.86 | 0.00 1 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Legend: | Initial | Final | Change (Δ) between Initial and Final | | | | | | | | | | | | |

Note: %BF: body fat percentage; AC: abdominal circumference; BMI-Z: body mass index score-Z; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; GLU: glucose; INS:

insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; TyG: triglyceride-glucose index; n: number of participants; SD: standard deviation; p-value from regression analysis: anthropometric and cardiometabolic profiles vs. SNPs adjusted for age, sex and BMI-Z when possible; a: higher means according to independent t Test or b: Mann Whitney test.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Program 1: Aquatic training (37 participants), consisted of 5 minutes of warm-up, 45 minutes of swimming techniques or water walk in suspension, and ten minutes of stretching and recreation. Initially, the intensity of the exercise was 35% to 55% of the heart rate reserve (HRR) until the 4th week, increasing to 45% to 65% from the 5th to the 8th week, and reaching between 55% and 75% of the HRR in the 9th the 12th week (LEITE et al., 2010).

Program 2: Land-based aerobic training (71 participants), 45 minutes of walking, 45 minutes of indoor cycling and 20 minutes of stretching were performed. The exercises started with intensity between 35% and 55% of the heart rate reserve (HRR), increasing to 45% to 65% in the 5th to 8th week, reaching between 55% and 75% of the HRR in the 9th to 12th week (MILANO, 2013).

Program 3: High intensity interval training (HIIT) (27 participants) consisted of 5 minutes of warm-up, 20 minutes of running with moderate / fast walking, and 10 minutes of cooling. The exercise intensity was 100% of the peak speed (determined by the cardiorespiratory fitness test) in the run and 50% of the peak speed in the walk. The program started with two sets of four repetitions of high intensity running for 30 seconds, followed by 60 seconds of walking, with an interval of four minutes between sets. Up to the sixth week, one run repetition per series was increased, totaling eight running shots per series. Walking time was reduced to 45 seconds in the sixth week and 30 seconds in the tenth week (PIZZI, 2017).

Program 4: Combined training (24 participants), consisted of 5 minutes of warm-up, resistance and aerobic training (in the same session), and 10 minutes of cooling. In resistance training, six exercises were applied (leg press 45°, extensor chair, flexor chair, bench press, high puller and barbell curl) performed in three sets of ten maximum repetitions with a one-minute rest between sets. Afterwards, they performed 30 min of walking and/or running, where the intensity reached in the aerobic training was 50-80% of the VO₂ peak (LOPES et al., 2016).

Program 5: High intensity aquatic interval training (17 participants), consisted of 10 minutes of warm-up, 20 minutes of high-intensity exercises (stationary running, frontal kick and cross-country skiing) and 10 minutes of cooling. The exercises started with 2 sets of 4 repetitions of 30 seconds of high intensity exercises with an active pause of 60 seconds and 4 minutes of active interval between the two sets. One repetition per series was increased until the sixth week. From the fourth week onwards, the equipment positioned on the lower front end of the leg was implemented, with the objective of increasing water resistance. The exercise intensity was 80-95% HR_{max}.

Group 6: The aerobic physical exercise program for indoor cycling (24 participants), consisted of 10 minutes of stretching and 50 min of indoor cycling exercise applied. The exercises were started at an intensity between 35 to 55% of the HR reserve, increasing to 45 to 65%, in the 5th to 8th week, and reaching between 55 and 75% of the HRR in the 9th to 12th week.

Control group: composed of 18 overweight or obese participants, who maintained their normal activities and did not start any exercise program during the 12-week period.

Table 1 - Information of the genotyped SNPs.

| Gene | SNP | ID SNP | Allelic change | Codon change | Type of change | Protein Position |
|--------------|----------|-----------|----------------|-------------------------|----------------|--|
| <i>ADRB2</i> | Arg16Gly | rs1042713 | G>A | <u>G</u> GG <u>A</u> GA | missense | Amino acid 16 Extra cellular domain |
| <i>ADRB2</i> | Gln27Glu | rs1042714 | C>G | <u>C</u> AA <u>G</u> AA | missense | Amino acid 27 Extra cellular domain |

Table 2 - Genotype and allele frequencies of *ADRB2* SNPs.

| Gene/SNP | Genotype | N | % | Allele | % | Hardy-Weinberg balance | |
|--------------------------------|----------|-----|--------|--------|--------|------------------------|---------|
| | | | | | | X² | p-value |
| ADRB2 Arg16Gly rs1042713 | Arg16Arg | 31 | 19,14 | Arg | 39,51 | 3.53 | 0.1712 |
| | Arg16Gly | 66 | 40,74 | Gly | 60,49 | | |
| | Gly16Gly | 65 | 40,12 | | | | |
| | Total | 162 | 100.00 | | 100.00 | | |
| ADRB2 Gln27Glu rs1042714 | Gln27Gln | 62 | 53,45 | Gln | 71,55 | 1.42 | 0.4916 |
| | Gln27Glu | 42 | 36,21 | Glu | 28,45 | | |
| | Glu27Glu | 12 | 10,34 | | | | |
| | Total | 116 | 100.00 | | 100.00 | | |

6.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES COMPLEMENTARES

Assim como os polimorfismos no gene *ADRB2*, o polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* também foi analisado. As frequências alélicas e genótípicas encontradas na população de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obeso, participantes do estudo, estão descritas na Tabela 11. As frequências genótípicas da variante Trp64Arg estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

TABELA 11 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE *ADRB3*.

| Gene/SNP | Genótipo | N | % | Alelo | % | Equilíbrio de Hardy-Weinberg | |
|------------------------------------|----------|-----|--------|-------|--------|------------------------------|--------|
| | | | | | | X ² | p |
| <i>ADRB3</i> Trp64Arg rs4994 | Trp64Trp | 162 | 81.82 | Trp | 90.40 | 0.02 | 0.9896 |
| | Trp64Arg | 34 | 17.17 | Arg | 9.60 | | |
| | Arg64Arg | 2 | 1.01 | | | | |
| | Total | 198 | 100.00 | | 100.00 | | |

Nossos resultados não indicaram nenhum efeito da variante investigada sob o perfil antropométrico e cardiometabólico no momento inicial (pré) a aplicação dos programas de exercícios físicos exercício (Tabela 12).

Após a intervenção de exercícios físicos, indivíduos portadores do alelo Arg64 do gene *ADRB3*, apresentaram 5,97 mmHg a mais na PAS em relação aos portadores do genótipo Trp64Trp ($p=0,02$).

Em resposta ao exercício físico, portadores do alelo Arg64 do gene *ADRB3* apresentaram uma melhor resposta em relação a sensibilidade a insulina: o valor de QUICKI aumentou em média 0,008 a mais em relação aos portadores do genótipo Trp64Trp ($p=0,04$).

TABELA 12 - ANÁLISES TRANSVERSAIS E LONGITUDINAL DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DOS PARTICIPANTES AGRUPADAS POR GENÓTIPOS DO GENE ADRB3.

| Perfil Antropométrico e cardiometabólico | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| Fase | Genótipo | %GC | CA (cm) | IMC-Z (kg/m²) | PAD (mmHg) | PAS (mmHg) | CT (mg/dL) | HDL-C (mg/dL) | LDL-C (mg/dL) | TG (mg/dL) | GLI (mg/dL) | INS (µU/mL) | HOMA IR | QUICKI | TyG |
| Inicial | Arg64Arg+A rg64Trp (n=36) | 36.82 ±6.50 | 99.31 ±11.57 | 3.00 ±1.12 | 69.97 ±9.32 | 111.04 ±14.77 | 160.08 ±27.40 | 45.56 ±11.70 | 92.70 ±25.44 | 124.80 ±75.10 | 87.04 ±7.75 | 15.46 ±11.76 | 3.30 ±2.41 | 0.33 ±0.02 | 4.57 ±0.27 |
| | Trp64Trp (n=162) | 39.52 ±6.74 | 97.06 ±12.65 | 2.95 ±1.26 | 69.04 ±10.58 | 109.58 ±13.05 | 157.85 ±33.09 | 47.20 ±12.69 | 97.55 ±29.64 | 111.15 ±55.59 | 88.93 ±8.71 | 17.02 ±11.96 | 3.68 ±2.60 | 0.33 ±0.03 | 4.54 ±0.26 |
| | p | 0.76 | 0.33 | 0.84 | 0.65 | 0.53 | 0.98 | 0.49 | 0.36 | 0.22 | 0.21 | 0.37 | 0.34 | 0.30 | 0.50 |
| Final | Arg64Arg+A rg64Trp (n=36) | 34.91 ±7.25 | 96.95 ±11.63 | 2.81 ±1.08 | 71.91 ^b ±8.70 | 112.70 ^b ±9.79 | 160.08 ±27.40 | 46.04 ±11.24 | 92.99 ±23.42 | 97.61 ±46.84 | 87.01 ±9.72 | 15.52 ±11.34 | 3.42 ±2.67 | 0.33 ±0.03 | 4.47 ±0.24 |
| | Trp64Trp (n=162) | 36.99 ±7.22 | 95.48 ±13.07 | 2.72 ±1.22 | 67.13 ±10.34 | 106.73 ±13.09 | 157.85 ±33.09 | 47.50 ±13.39 | 90.54 ±28.36 | 104.23 ±52.20 | 87.08 ±8.15 | 13.94 ±8.34 | 3.00 ±1.87 | 0.34 ±0.03 | 4.50 ±0.25 |
| | p | 0.36 | 0.45 | 0.61 | 0.07 | 0.02 | 0.63 | 0.44 | 0.64 | 0.71 | 0.80 | 0.43 | 0.37 | 0.66 | 0.76 |
| Diferença (Δ) entre Inicial e Final | Arg64Arg+A rg64Trp (n=36) | -2.30 ±3.40 | -1.61 ±5.32 | -0.19 ±0.44 | 0.91 ±12.19 | 0.80 ±15.82 | -3.07 ±18.42 | -0.05 ±10.53 | -0.42 ±21.23 | -23.55 ^b ±57.99 | 0.17 ±9.69 | -1.77 ±7.98 | 0.12 ±2.10 | 0.001 ^b ±0.02 | -0.09 ±0.23 |
| | Trp64Trp (n=162) | -2.76 ±4.22 | -1.58 ±5.07 | -0.23 ±0.52 | -1.84 ±13.00 | -1.20 ±16.32 | -7.57 ±23.51 | 0.14 ±11.09 | -6.80 ±21.25 | -4.75 ±49.45 | -1.82 ±8.35 | -2.93 ±10.00 | -0.65 ±2.28 | 0.009 ±0.03 | -0.03 ±0.22 |
| | p | 0.46 | 0.86 | 0.53 | 0.36 | 0.48 | 0.54 | 0.78 | 0.24 | 0.08 | 0.17 | 0.09 | 0.07 | 0.04 | 0.35 |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal escore-Z CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein cholesterol*; TG:

triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*; a: médias mais altas de acordo com o teste t independente ou b: teste de Mann Whitney.

Sabe-se que variantes genéticas podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade, e uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos podem ajudar no diagnóstico, prevenção, tratamento e na otimização de estratégias de saúde pública. No entanto, fatores ambientais como consumo alimentar e o estilo de vida, desempenham um papel crítico na obesidade, e que os indivíduos podem responder diferentemente a um mesmo tipo de exercício físico.

Nesse estudo foi investigado o efeito do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*, sob o perfil antropométrico e cardiometabólico de crianças e adolescentes obesos em resposta aos programas de exercícios físicos. O alelo Arg64 tem sido associado com fenótipos de obesidade (DAGHESTANI et al., 2018; OGURI; TACHI; MATSUOKA, 2013), embora resultados contraditórios também tenham sido descritos (MALCZEWSKA-MALEC et al., 2003; MIRRAKHIMOV et al., 2011).

Os β 3-ARs também estão presentes no miocárdio produzindo um efeito inotrópico negativo que antagoniza os efeitos dos β 2-ARs (SCHENA; CAPLAN, 2019). O alelo Arg64 do gene *ADRB3*, provoca uma diminuição da ativação da adenilil ciclase e formação de cAMP (HOFFSTEDT et al., 1999; PIÉTRI-ROUXEL et al., 1997). No miocárdio a variante Arg64 pode afetar diminuição da contração (SCHENA; CAPLAN, 2019) podendo explicar em parte o mecanismo pelo qual os valores de PAS foram maiores em portadores do alelo Arg64. Além disso em um estudo de meta-análise realizado em 2018, o alelo Arg64 foi associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de hipertensão especialmente em chineses e caucasianos (LI, Y. et al., 2018).

O β 3-AR é um componente importante do sistema nervoso simpático que medeia principalmente a lipólise e a função termogênica. Quando o receptor está excitado, a lipólise é aumentada no tecido adiposo (ALCÁNTARA-HERNÁNDEZ; HERNÁNDEZ-MÉNDEZ, 2019). Entre tanto a variante Arg64 pode interferir no metabolismo energético de lipídeos, como demonstrado no trabalho realizado por Morita, Taniguchi e Sakaue (2009) foi possível observar que portadores alelo Arg64 apresentaram reduções na

oxidação de gordura durante o exercício (MORITA; TANIGUCHI; SAKAUE, 2009).

Em um estudo realizado por Alves-Wagner e colaboradores, foi demonstrado que o β -ARs regula a expressão do receptor GLUT4 em células musculares (ALVES-WAGNER et al., 2009), outros estudos demonstraram que o gene GLUT4 é reprimido pelo cAMP no tecido adiposo (COOKE; LANE, 1999; FLORESRIVEROS et al., 1993; MONTEL-HAGEN et al., 2008). Podendo esclarecer em parte os mecanismos pelos quais os portadores do alelo Arg64 tiveram aumento da sensibilidade insulínica em resposta aos programas de exercícios físicos.

7 CONCLUSÕES

1. Os níveis de expressão do gene *ADRB2* não aumentaram em resposta ao exercício físico, no entanto, os níveis de expressão do gene *ADRB2* foram maiores em indivíduos obesos fisicamente ativos do que em obesos sedentários.
2. Indivíduos cujos níveis de expressão do gene *ADRB2* foram maiores perderam mais %GC em resposta ao exercício físico.
3. No momento pré exercícios físicos, o alelo Gly16 foi associado a menor suscetibilidade a RI, enquanto o genótipo Glu27Glu foi associado a maiores níveis de glicose.
4. No momento pós intervenção de exercícios físicos, o genótipo Glu27Glu do gene *ADRB2* foi associado a menores níveis TG e menores valores de TyG, enquanto o alelo Arg64 do gene *ADRB3* foi associado a maiores valores de PAS.
5. Em resposta aos exercícios físicos, o genótipo Glu27Glu foi associado a maiores reduções nos níveis de TG e menor risco de RI. O alelo Arg64 foi associado ao aumento na sensibilidade insulínica em resposta aos exercícios físicos. A variante Arg16Gly não apresentou interação com exercícios físicos.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, A. et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. **International Journal of Epidemiology**, v. 40, n. 4, p. 985–996, 2011.

ABUL-HUSN, N. S. et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. **Science**, v. 354, n. 6319, 23 dez. 2016.

AGRAS, W. S. et al. Risk factors for childhood overweight: A prospective study from birth to 9.5 years. **The Journal of Pediatrics**, v. 145, n. 1, p. 20–25, 1 jul. 2004.

AHLES, A.; ENGELHARDT, S. Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease. **Pharmacological reviews**, v. 66, n. 3, p. 598–637, 2014.

ALBERGA, A. S.; SIGAL, R. J.; KENNY, G. P. A review of resistance exercise training in obese adolescents. **The Physician and sportsmedicine**, v. 39, n. 2, p. 50–63, maio 2011.

ALCÁNTARA-HERNÁNDEZ, R.; HERNÁNDEZ-MÉNDEZ, A. Adrenergic signaling molecular complexes. **Gaceta de México**, v. 154, n. 2, p. 176–187, 2019.

ALHADEFF, R. et al. Exploring the free-energy landscape of GPCR activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 41, p. 10327–10332, 2018.

ALVES-WAGNER, A. B. T. et al. Beta-adrenergic activity preserves GLUT4 protein in glycolytic fibers in fasting. **Muscle & nerve**, v. 40, n. 5, p. 847–54, nov. 2009.

ARADILLAS-GARCÍA, C. et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. **Journal of Biomedical Research**, v. 31, n. 1, p. 40–46, 2017.

ARNER, P. et al. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1595–1600, 1990.

BARBE, P. et al. In situ assessment of the role of the β 1-, β 2- and β 3-adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. **British Journal of Pharmacology**, v. 117, n. 5, p. 907–913, 1996.

BARNES, P. Beta-adrenergic Receptors and Their Regulation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, n. 6, p. 838–860, 1995.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H.; MACEDO, J. M. B. **Bioquímica Médica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

BERG, J. M.; TOYMOCZOKO, J. L.; STRYER, L. **Bioquímica**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BLASLOV, K. et al. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. **World Journal of Diabetes**, v. 9, n. 12, p. 209–219, 15 dez. 2018.

BRADY, T. M. Obesity-related hypertension in children. **Frontiers in Pediatrics**, v. 5, 25 set. 2017.

BRAY, G. A. et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 2, p. 79–132, 1 abr. 2018.

CARSON, C.; LAWSON, H. A. Epigenetics of metabolic syndrome. **Physiological Genomics**, v. 50, n. 11, p. 947–955, 1 nov. 2018.

CARVALHO, E. A. de A. et al. Obesity: epidemiological aspects and prevention. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, p. 74–82, 2013.

CASTILLO, J. J. et al. A global evolutionary and metabolic analysis of human obesity gene risk variants. **Gene**, v. 627, p. 412–419, 5 set. 2017.

CHONG, L. K. et al. Influence of genetic polymorphisms in the β 2-adrenoceptor on desensitization in human lung mast cells. **Pharmacogenetics**, v. 10, n. 2, p. 153–162, 2000.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 6–10, 1 mar. 2019.

CHOU, Y. C. et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. **Pediatrics International**, v. 54, n. 1, p. 111–116, fev. 2012.

CHRISTENSEN, L. et al. Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 108, n. 4, p. 645–651, 1 out. 2018.

CICCARELLI, M. et al. Adrenergic receptors and metabolism: Role in development of cardiovascular disease. **Frontiers in Physiology**, v. 4, p. 1–5, 2013.

CLÉMENT, K. et al. Genetic Variation in the β 3-Adrenergic Receptor and an Increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 6, p. 352–354, 10 ago. 1995.

COGILL, B. **Anthropometric Indicators Measurement Guide. Food and Nutrition Technical Assistance Project, Food and Nutrition Technica.** Washington: D.C. , 2003

COOK, S.; KAVEY, R. E. W. Dyslipidemia and pediatric obesity. **Pediatric Clinics of North America**, v. 58, n. 6, p. 1363–1373, dez. 2011.

COOKE, D. W.; LANE, M. D. Transcription factor NF1 mediates repression of the GLUT4 promoter by cyclic-AMP. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 260, n. 3, p. 600–604, 14 jul. 1999.

CORBALÁN, M. S. et al. The 27Glu polymorphisms of the β 2 -adrenergic receptor gene interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. **Clinical Genetics**, é um periódico, 1 abr. 2002. , v. 61, n. 4, p. 305–307.

COSTA, C. dos S. et al. Comportamento sedentário e consumo de alimentos ultraprocessados entre adolescentes Brasileiros: Pesquisa nacional de saúde do escolar (PeNSE), 2015. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 3, 2018.

COSTA, L. H. D.; LOPES, R. D.; LOPES, A. C. **Síndrome Metabólica - Uma Visão para o Clínico**. 1ª edição. São Paulo: Atheneu, 2009.

DAGHESTANI, M. et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not

rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2018.

DE LORENZO, A. et al. Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 22 maio 2019.

DI CESARE, M. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 212, 25 nov. 2019. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1449-8>>. Acesso em: 5 maio 2020.

DORN, G. W. Adrenergic Signaling Polymorphisms and Their Impact on Cardiovascular Disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 1013–1062, jul. 2010.

ENOCKSSON, S. et al. Demonstration of an in vivo functional β 3-adrenoceptor in man. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 5, p. 2239–2245, 1995.

ENSEMBL. **Ensembl**. Disponível em: <<https://www.ensembl.org/index.html>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

ESCALANTE, Y. et al. Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review. **Preventive medicine**, v. 54, n. 5, p. 293–301, 2012.

FALKNER, B.; DANIELS, S. R. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 114, n. 4, p. 387–388, 2004.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1–76, 1 jul. 2017.

FERNÁNDEZ, J. R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 145, n. 4, p. 439–444, out. 2004.

FERRARI, G. L. D. M. et al. Anthropometry, dietary intake, physical activity and sitting time patterns in adolescents aged 15-17 years: An international comparison in eight Latin American countries. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, 21

jan. 2020.

FILHO, G. B. **Bogliolo: Patologia**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. **The Lancet**, v. 377, n. 9765, p. 557–567, 12 fev. 2011.

FLEGAL, K. M. et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. **JAMA**, v. 298, n. 17, p. 2028–37, 7 nov. 2007.

FLORESRIVEROS, J. R. et al. Cyclic AMP-Induced Transcriptional Repression of the Insulin-Responsive Glucose Transporter (GLUT4) Gene: Identification of a Promoter Region Required for Down-Regulation of Transcription. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 194, n. 3, p. 1148–1154, 16 ago. 1993.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional 2019 en América Latina y el Caribe**. Santiago: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2019.

FRADKIN, C. et al. Obesity and Overweight Among Brazilian Early Adolescents: Variability Across Region, Socioeconomic Status, and Gender. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, 6 abr. 2018.

FREEDMAN, D. S. et al. Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. **Journal of Pediatrics**, v. 150, n. 1, 2007.

GONZÁLEZ SÁNCHEZ, J. L. et al. The glutamine 27 glutamic acid polymorphism of the β 2-adrenoceptor gene is associated with abdominal obesity and greater risk of impaired glucose tolerance in men but not in women: A population-based study in Spain. **Clinical Endocrinology**, v. 59, n. 4, p. 476–481, 2003.

GROMADA, J.; FRANKLIN, I.; WOLLHEIM, C. B. α -cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. **Endocrine Reviews**,

v. 28, n. 1, p. 84–116, fev. 2007.

HALES, C. M. et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. **NCHS data brief**, n. 288, p. 1–8, 1 out. 2017.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HALPERN, A. et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, p. 55, 18 ago. 2010.

HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica ilustrada**. 5^a edição. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HELLSTRÖM, L. et al. The different effects of a Gln27Glu β 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 3, p. 253–259, 1999.

HOELZ, L. V. B. et al. G Protein-Coupled Receptors. **Revista Virtual de Química**, p. 981–1000, 2013.

HOFFSTEDT, J. et al. Polymorphism of the human β 3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. **Diabetes**, v. 48, n. 1, p. 203–205, jan. 1999.

HOUTKOOPER, L. B. et al. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. **Journal of Applied Physiology**, v. 72, n. 1, p. 366–373, 1 jan. 1992.

HSIAO, T. J.; LIN, E. Evaluation of the glutamine 27 glutamic acid polymorphism in the adrenoceptor β 2 surface gene on obesity and metabolic phenotypes in Taiwan. **Journal of Investigative Medicine**, v. 62, n. 2, p. 310–315, 2014.

HUSSEIN, M. H. et al. Beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and bronchodilator response in Egyptian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Advances in medical sciences**, v. 62, n. 1, p. 193–201, mar. 2017.

ISHIYAMA-SHIGEMOTO, S. et al. Association of polymorphisms in the β 2-

adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 42, n. 1, p. 98–101, 1999.

IWAMOTO, N. et al. Gln27Glu beta2-adrenergic receptor variant is associated with hypertriglyceridemia and the development of fatty liver. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 314, n. 1–2, p. 85–91, dez. 2001.

JANIKOWSKA, G. et al. Adrenergic response to maximum exercise of trained road cyclists. **Journal of Human Kinetics**, v. 40, n. 1, p. 103–111, 2014.

JENKINS, N. T. et al. Influence of regular physical activity and caloric restriction on β -adrenergic and natriuretic peptide receptor expression in retroperitoneal adipose tissue of OLETF rats. **Experimental Physiology**, v. 98, n. 11, p. 1576–1584, nov. 2013.

JOST, J.; WEISS, M.; WEICKER, H. Sympathoadrenergic regulation and the adrenoceptor system. **Journal of Applied Physiology**, v. 68, n. 3, p. 897–904, 1990.

JUNG, U. J.; CHOI, M.-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–223, 11 abr. 2014.

KATHER, H.; SIMON, B. Neue Aspekte der Katecholamin-Rezeptor Wechselwirkung. Ihre Bedeutung in Pathophysiologie und Klinik. **Klinische Wochenschrift**, v. 56, n. 13, p. 635–639, jul. 1978.

KATSAROU, M.-S. et al. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population. **Frontiers in Genetics**, v. 9, n. November, p. 1–9, 2018.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: A systematic review of meta-analyses. **Journal of Obesity**, v. 2013, 2013.

KIM, H. J.; LEE, S. Y.; KIM, C. M. Association between gene polymorphisms and obesity and physical fitness in Korean children. **Biology of Sport**, v. 35, n. 1, p. 21–27, 2018.

KIMURA, K. et al. Mutated Human β 3-Adrenergic Receptor (Trp64Arg) Lowers the Response to β 3-Adrenergic Agonists in Transfected 3T3-L1 Preadipocytes. **Hormone and Metabolic Research**, v. 32, n. 03, p. 91–96, 19 mar. 2000.

KLOP, B.; ELTE, J. W. F.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218–1240, 12 abr. 2013.

KNIGHTS, A. J. et al. Adipokines and insulin action. **Adipocyte**, v. 3, n. 2, p. 88–96, 8 abr. 2014.

KRANIOU, Y. et al. Effects of exercise on GLUT-4 and glycogenin gene expression in human skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, v. 88, n. 2, p. 794–6, fev. 2000.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia: Bases Patológicas Das Doenças**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KURYLOWICZ, A. et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. **Journal of Translational Medicine**, v. 13, n. 1, 27 jan. 2015.

LANG, J. E. et al. Being overweight or obese and the development of asthma. **Pediatrics**, v. 142, n. 6, 1 dez. 2018.

LARGE, V. et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 12, p. 3005–3013, 15 dez. 1997.

LEE, S. J. et al. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys a randomized, controlled trial. **J. Diabetes**, v. 61, n. 11, p. 2787–2795, 2012.

LEITE, N. et al. Efeitos de exercícios aquáticos e orientação nutricional na composição corporal de crianças e adolescentes obesos. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 12, n. 4, 1 jan. 2010.

LEOŃSKA-DUNIEC, A. et al. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss and improvement of metabolic profile in young women is associated with

polymorphisms of adrenergic receptor genes. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 17, n. 1, p. 134–144, 2018.

LEOŃSKA-DUNIEC, A.; AHMETOV, I. I.; ZMIJEWSKI, P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity - An overview of human studies. **Biology of Sport**, v. 33, n. 3, p. 207–214, 2016.

LI, S. et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 8, ago. 2010.

LI, Y. et al. ADRB3 Gene Trp64Arg Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis Including 9,555 Subjects. **Frontiers in Genetics**, v. 9, n. APR, p. 106, 4 abr. 2018. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2018.00106/full>>. Acesso em: 18 maio 2020.

LIN, W. Y. et al. Performing different kinds of physical exercise differentially attenuates the genetic effects on obesity measures: Evidence from 18,424 Taiwan Biobank participants. **PLoS Genetics**, v. 15, n. 8, p. 1–21, 2019.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402–408, 1 dez. 2001.

LONGO, M. et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, 1 maio 2019.

LOPES, W. A. et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. **Journal of Sports Sciences**, v. 34, n. 20, p. 1902–1912, 17 out. 2016.

MAGGIO, A. B. R. et al. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

MALCZEWSKA-MALEC, M. et al. An analysis of the link between polymorphisms of the beta2 and beta3 adrenergic receptor gene and metabolic parameters among Polish Caucasians with familial obesity. **Medical Science Monitor**, v. 9, n. 6, p. 277–287, 2003.

MANCINI, M. C. **Tratado de obesidade**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MASUO, K. et al. β 2-Adrenoceptor Polymorphisms Relate to Obesity Through Blunted Leptin-Mediated Sympathetic Activation. **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1084–1091, out. 2006.

MCARDLE, W. D. **Fisiologia do exercício : energia, nutrição e desempenho humano**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

MEIRHAEGHE, A. et al. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 24, n. 3, p. 382–7, mar. 2000.

MELMED, S. et al. Williams Textbook of Endocrinology. **Williams Textbook of Endocrinology**, p. 1660–1700, 2015.

MILANO-GAI, G. E. et al. 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 31, n. 9, p. 1033–1042, 1 set. 2018.

MILANO, G. E. et al. Atividade da butirilcolinesterase e fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercícios físicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 7, p. 533–537, out. 2013.

MILANO, G. E. **Polimorfismo nos genes dos receptores β 2 e β 3 adrenérgicos e modificações metabólicas em crianças e adolescentes com excesso de peso submetidos a programa de exercícios físicos e orientação nutricional**. 2013b. 116 f. Tese (Doutorado em Educação Física) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1884/30602>>. Acesso em: 4 maio 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **VIGITEL Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiro**. Brasília: Ministério da Saúde (MS), 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **VIGITEL Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiro.** Brasília: Ministério da Saúde (MS), 2020.

MIRRAKHIMOV, A. E. et al. An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances. **Cardiovascular Diabetology**, v. 10, p. 89, 12 out. 2011.

MITRA, S. R.; TAN, P. Y.; AMINI, F. Association of ADRB2 rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2019, 2019.

MOHAN, V. et al. Are excess carbohydrates the main link to diabetes & its complications in asians? **Indian Journal of Medical Research**, v. 148, n. 5, p. 531–538, 1 nov. 2018.

MONTEL-HAGEN, A. et al. The Glut1 and Glut4 glucose transporters are differentially expressed during perinatal and postnatal erythropoiesis. **Blood**, v. 112, n. 12, p. 4729–4738, 1 dez. 2008.

MOORE, P. E. et al. Polymorphism of the β 2 -Adrenergic Receptor Gene and Desensitization in Human Airway Smooth Muscle. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 6, p. 2117–2124, dez. 2000.

MORI, Y. et al. The Gln27Glu β 2-adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 258, n. 1, p. 138–140, 29 abr. 1999.

MORITA, E.; TANIGUCHI, H.; SAKAUE, M. Improving low-temperature activity of *Sulfolobus acidocaldarius* 2-keto-3-deoxygluconate aldolase. **Archaea**, v. 2009, 2009.

MOURA, P. R. De; AUGUSTO, F.; VIDAL, P. Signal transduction : a review about G protein. **Scientia Medica**, v. 21, p. 31–36, 2011.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. **Bioquímica ilustrada**

de Harper. 29^a edição. Porto Alegre: AMGH, 2014.

MUST, A. et al. Long-Term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents: A Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 19, p. 1350–1355, 5 nov. 1992.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6^a edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NETO, M. A.; RASCADO, R. R.; BENDHACK, L. M. β -adrenoceptors function in the cardiovascular system. **Medicina**, v. 39, n. 1, p. 3–12, 2006.

OGURI, K.; TACHI, T.; MATSUOKA, T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: The impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 102, n. 6, p. 613–619, 2013.

PAES, S. T.; MARINS, J. C. B.; ANDREAZZI, A. E. Metabolic effects of exercise on childhood obesity: A current vision. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 122–129, 2015.

PARK, J. H. et al. Epigenetic modification by dietary factors: Implications in metabolic syndrome. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 54, p. 58–70, 1 abr. 2017.

PARK, M. H. et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 11, p. 985–1000, nov. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x>>. Acesso em: 5 maio 2020.

PÉREZ-PEVIDA, B. et al. Mechanisms Underlying Type 2 Diabetes Remission After Metabolic Surgery. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 19 set. 2019.

PIÉTRI-ROUXEL, F. et al. The biochemical effect of the naturally occurring Trp64→Arg mutation on human β 3-adrenoceptor activity. **European Journal of Biochemistry**, v. 247, n. 3, p. 1174–1179, 1997.

PIZZI, J. **Efeito do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) nos fatores cardiometabólicos e na atividade enzimática da butirilcolinesterase (BChE) em adolescentes obesos**. 2017. 106 f. Tese (Doutorado em Educação Física) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade

Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2017. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/1884/56943>>. Acesso em: 10 set. 2019.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. t. **Fisiologia do Exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. 8ª edição. Barueri: Manole, 2014.

PULGARON, E. R.; DELAMATER, A. M. Obesity and type 2 diabetes in children: Epidemiology and treatment. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 8, p. 508, 2014.

RABACOW, F. M.; AZEREDO, C. M.; REZENDE, L. F. M. Deaths attributable to high body mass in Brazil. **Preventing Chronic Disease**, v. 16, n. 10, 1 out. 2019.

RAJ, M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 13, 2012.

RAMOS-LOPEZ, O. et al. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 2, p. 165–172, 1 fev. 2018.

RASK-ANDERSEN, M. et al. Gene-environment interaction study for BMI reveals interactions between genetic factors and physical activity, alcohol consumption and socioeconomic status. **PLoS Genetics**, v. 13, n. 9, 1 set. 2017.

REILLY, J. et al. Physical activity interventions in early life aimed at reducing later risk of obesity and related non-communicable diseases : a rapid review of systematic reviews. **Obesity Reviews**, v. 20, n. S1, p. 1–34, 16 ago. 2018.

SCHENA, G.; CAPLAN, M. J. Everything You Always Wanted to Know about β 3-AR * (* But Were Afraid to Ask). **Cells**, v. 8, n. 4, p. 357, 16 abr. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/8/4/357>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

SEAMAN, D. R. Weight gain as a consequence of living a modern lifestyle: A discussion of barriers to effective weight control and how to overcome them. **Journal of Chiropractic Humanities**, v. 20, n. 1, p. 27–35, dez. 2013.

SHARABI, K. et al. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production.

Molecular Aspects of Medicine, v. 46, p. 21–33, 1 dez. 2015.

SHRESTHA, S. et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. **Journal of Lipid Research**, v. 59, n. 5, p. 772–783, 2018.

SILVENTOINEN, K. et al. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 2, p. 457–466, 2017.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SIMON, M. I.; STRATHMANN, M. P.; GAUTAM, N. Diversity of G proteins in signal transduction. **Science**, v. 252, n. 5007, p. 802–808, 1991.

SKEBERDIS, V. A. Structure and function of beta3-adrenergic receptors. **Medicina**, v. 40, n. 5, p. 407–413, 2004.

SKOLNIK, N. S.; RYAN, D. H. Pathophysiology, epidemiology, and assessment of obesity in adults. **The Journal of family practice**, v. 63, n. 7 Suppl, p. S3–S10, jul. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA (SBPC). **Consenso Brasileiro para Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico**. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2018.

STROSBERG, A. D.; PIETRI-ROUXEL, F. Function and regulation of the β 3-adrenoceptor. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 17, n. 10, p. 373–381, 1996.

STURM, A. C. et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 6, p. 662–680, 7 ago. 2018.

SZENDREI, B. et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 41, n. 3, p. 307–14, 2016.

TAKEUCHI, S. et al. ADRB3 polymorphism associated with BMI gain in Japanese men. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 3–7, 2012.

THAKER, V. V. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. **Adolescent medicine State of the Art reviews**, v. 28, n. 2, p. 379–405, 2017.

TSUNEKAWA, K. et al. Association between accumulation of visceral fat and the combination of $\beta 3$ adrenergic receptor Trp64Arg, $\beta 2$ adrenergic receptor Arg16Gly and uncoupling protein 1-3826A>G polymorphisms detected by smart amplification process 2. **Endocrine Journal**, v. 58, n. 12, p. 1079–1086, 2011.

ULUSEKER, C. et al. A closed-loop multi-level model of glucose homeostasis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, 1 fev. 2018.

UPPAL, V.; MANSOOR, S.; FURUYA, K. N. Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 18, n. 5, p. 1–9, 1 maio 2016.

VAN DAM, R. M.; SEIDELL, J. C. Carbohydrate intake and obesity. **European journal of clinical nutrition**, v. 61 Suppl 1, p. S75-99, dez. 2007.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WASIM, M. et al. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. **Biochemical Genetics**, v. 54, n. 5, p. 565–572, 1 out. 2016.

WATTS, G. F. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. **International Journal of Cardiology**, v. 171, p. 309–325, 2014.

WOO, Jinhee et al. The effects of detraining on blood adipokines and antioxidant enzyme in Korean overweight children. **European Journal of Pediatrics**, 2012. , v. 171, n. 2, p. 235–243.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **10 facts on obesity**. Disponível em: <<https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>>. Acesso em: 8 set. 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **BMI for age (5-19 years)**. Disponível em: <https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/>. Acesso em: 3 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Information sheet: global recommendations on physical activity for health 5 - 17 years old.** Disponível em: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/recommendations5_17years/en/>. Acesso em: 3 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization.** Geneva: WHO, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>. Acesso em: 4 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and overweight.** Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 22 ago. 2018b.

WU, H.-M. et al. Polymorphism in beta2 adrenergic receptor gene in Chinese population with obesity. **Journal of Sichuan University**, v. 40, n. 6, p. 1056–61, nov. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067119>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

XIAO, R. P. et al. Subtype-specific α 1 - and β -adrenoceptor signaling in the heart. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 6, p. 330–337, jun. 2006.

YANOVSKI, J. A. Pediatric obesity. An introduction. **Appetite**, v. 93, p. 3–12, 2015.

YARIBEYGI, H. et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 2019.

ZAHARAN, N. L. et al. Non-synonymous single-nucleotide polymorphisms and physical activity interactions on adiposity parameters in Malaysian adolescents. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018.

ZHANG, H.; WU, J.; YU, L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, 2014.

ZIEGLER, M. G. et al. Endogenous epinephrine protects against obesity induced insulin resistance. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 162, n. 1–2, p. 32–34, jul. 2011.

ZIPES, D. P. et al. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 11^a edição. Philadelphia: Elsevier, 2018.

APÊNDICE 1 - TESTES DE COMPARAÇÃO DE MÉDIAS

No capítulo 1 foram apresentados os principais resultados, bem como as respectivas tabelas e gráficos, de acordo com a estrutura pensada para o artigo. Ficaram de fora do artigo as tabelas referentes aos resultados relativos a comparação das médias (não corrigidas por regressão) das variáveis que compuseram o perfil antropométrico e cardiometabólico dos participantes do estudo, estratificadas pelos genótipos dos SNPs investigados. Essas tabelas estão apresentadas abaixo, e se referem a análise transversal do momento pré-intervenção (Tabela 1A), pós- intervenção (Tabela 2A), e delta (diferença entre os valores iniciais – valores finais) (Tabela 3A).

Na análise inicial (pré-intervenção), portadores do alelo Gly16 apresentaram níveis de TG e valores de TyG significativamente menores comparados aos portadores do alelo Trp64 ($p=0,01$ e $p=0,02$, respectivamente). O SNP Gln27Glu apresentou efeito sobre os níveis médios de glicose, onde homozigotos Glu27Glu apresentaram níveis de glicose sérica 5,35 mg/dL maior em comparação com portadores do alelo Gln27 ($p=0,03$). Não foram encontrados efeitos do SNP Trp64Arg do gene *ADRB3* sobre os parâmetros mensurados no momento pré intervenção física (Tabela 1A).

TABELA 1A – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS PRÉ EXERCÍCIO DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESO, ESTRATIFICADAS PELOS GENÓTIPOS DOS SNPs DOS GENES *ADRB2* E *ADRB3*.

| Perfil | ADRB2 Arg16Gly rs1042713 | | | | | | ADRB2 Gln27Glu rs1042714 | | | | | | ADRB3 Trp64Arg rs4994 | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------|--------|--------|----------|-------|--------|--------------------------|-----|--------|----------|----|--------|-----------------------|------|----|----------|--------|-----|--------|--------|------|
| | Gly16Gly+ Gly16Arg | | | Arg16Arg | | | Gln27Gln+Gln27Glu | | | Glu27Glu | | | Arg64Arg+Arg64Trp | | | Trp64Trp | | | | | |
| | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p |
| Antropométrico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IMC-Z | 131 | 2,71 | ±1,02 | 31 | 3,03 | ±0,90 | 0,06 | 104 | 2,77 | ±1,23 | 12 | 2,88 | ±0,49 | 0,16 | 36 | 3,00 | ±1,12 | 162 | 2,95 | ±1,26 | 0,77 |
| CA (cm) | 93 | 96,56 | ±11,60 | 25 | 97,23 | ±11,16 | 0,62 | 63 | 96,17 | ±12,99 | 9 | 97,15 | ±9,23 | 0,59 | 26 | 99,31 | ±11,57 | 127 | 97,06 | ±12,65 | 0,28 |
| %GC | 82 | 39,02 | ±6,55 | 23 | 40,64 | ±8,01 | 0,32 | 59 | 39,38 | ±8,10 | 7 | 40,38 | ±8,27 | 0,76 | 23 | 36,82 | ±6,50 | 117 | 39,52 | ±6,74 | 0,08 |
| Perfil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cardiometabólico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | 127 | 110,18 | ±13,22 | 31 | 112,6 | ±13,46 | 0,42 | 98 | 110,37 | ±12,36 | 12 | 109,58 | ±11,99 | 0,70 | 34 | 111,04 | ±14,77 | 155 | 109,58 | ±13,05 | 0,72 |
| PAD (mmHg) | 127 | 69,62 | ±10,64 | 31 | 69,87 | ±10,96 | 0,8 | 98 | 68,41 | ±9,25 | 12 | 68,95 | ±8,15 | 0,71 | 34 | 69,97 | ±9,32 | 155 | 69,04 | ±10,58 | 0,53 |
| CT (mg/dL) | 131 | 162,60 | ±35,71 | 31 | 170,5 | ±37,87 | 0,28 | 104 | 167,36 | ±38,63 | 12 | 178,61 | ±23,52 | 0,21 | 36 | 166,09 | ±31,17 | 162 | 165,91 | ±37,20 | 0,85 |
| HDL-C (mg/dL) | 131 | 48,59 | ±13,43 | 31 | 44,63 | ±9,12 | 0,12 | 104 | 49,89 | ±14,88 | 12 | 48,01 | ±8,03 | 0,80 | 36 | 45,56 | ±11,7 | 162 | 47,20 | ±12,69 | 0,31 |
| LDL-C (mg/dL) | 131 | 92,64 | ±26,57 | 31 | 98,52 | ±30,02 | 0,37 | 104 | 98,16 | ±30,07 | 12 | 105,38 | ±23,41 | 0,29 | 36 | 92,70 | ±25,44 | 162 | 97,55 | ±22,64 | 0,47 |
| TG (mg/dL) | 130 | 109,55 | ±59,56 | 31 | 136,5 | ±65,29 | 0,01 | 104 | 104,41 | ±51,60 | 12 | 124,32 | ±68,13 | 0,36 | 36 | 124,80 | ±75,1 | 161 | 111,15 | ±55,59 | 0,54 |
| GLI (mg/dL) | 130 | 87,71 | ±9,09 | 31 | 89,53 | ±6,64 | 0,29 | 103 | 86,49 | ±8,10 | 12 | 91,84 | ±6,56 | 0,03 | 36 | 87,04 | ±7,75 | 161 | 88,93 | ±8,71 | 0,23 |
| INS(μUI/mL) | 123 | 16,58 | ±12,21 | 27 | 18,79 | ±12,48 | 0,29 | 79 | 16,17 | ±13,25 | 10 | 16,65 | ±11,12 | 0,56 | 31 | 15,46 | ±11,76 | 129 | 17,02 | ±11,95 | 0,13 |
| H-IR | 122 | 3,53 | ±2,62 | 27 | 4,15 | ±2,71 | 0,22 | 78 | 3,32 | ±2,74 | 10 | 3,83 | ±2,54 | 0,40 | 31 | 3,30 | ±2,41 | 128 | 3,68 | ±2,60 | 0,22 |
| QUICKI | 122 | 0,33 | ±0,03 | 27 | 0,32 | ±0,04 | 0,22 | 78 | 0,33 | ±0,03 | 10 | 0,33 | ±0,05 | 0,40 | 31 | 0,32 | ±0,03 | 128 | 0,33 | ±0,03 | 0,22 |
| TyG | 129 | 4,52 | ±0,26 | 31 | 4,65 | ±0,26 | 0,02 | 103 | 4,50 | ±0,25 | 12 | 4,60 | ±0,28 | 0,20 | 36 | 4,57 | ±0,27 | 160 | 4,54 | ±0,26 | 0,48 |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal escore-Z; CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein- cholesterol*; TG: triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*.

No momento pós-intervenção, apenas a associação entre o SNP Trp64Arg e valores de PAD e PAS foi observada. Portadores do alelo Arg64 apresentaram valores de PAD e PAS maiores em relação aos portadores do alelo Trp64 ($p=0,01$ e $p=0,02$, respectivamente) (Tabela 2A).

TABELA 2A – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS PRÉ EXERCÍCIO DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESO, ESTRATIFICADAS PELOS GENÓTIPOS DOS SNPs DOS GENES *ADRB2* E *ADRB3*.

| Perfil | ADRB2 Arg16Gly rs1042713 | | | | | | ADRB2 Gln27Glu rs1042714 | | | | | | ADRB3 Trp64Arg rs4994 | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------|-------|--------|----------|-------|--------|--------------------------|-----|--------|----------|----|--------|-----------------------|------|----|----------|--------|-----|--------|--------|------|
| | Gly16Gly+ Gly16Arg | | | Arg16Arg | | | Gln27Gln+Gln27Glu | | | Glu27Glu | | | Arg64Arg+Arg64Trp | | | Trp64Trp | | | | | |
| | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | P | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | P | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | P |
| Antropométrico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IMC-Z | 131 | 2,51 | ±0,88 | 31 | 2,77 | ±1,05 | 0,17 | 104 | 2,68 | ±1,22 | 12 | 2,76 | ±0,60 | 0,20 | 36 | 2,81 | ±1,08 | 162 | 2,72 | ±1,22 | 0,55 |
| CA (cm) | 93 | 94,9 | ±11,75 | 25 | 93,98 | ±11,21 | 0,72 | 63 | 95,27 | ±13,70 | 9 | 95,08 | ±11,75 | 0,87 | 26 | 96,95 | ±11,63 | 127 | 95,48 | ±13,07 | 0,59 |
| %GC | 83 | 36,88 | ±7,48 | 22 | 36,57 | ±7,75 | 0,86 | 59 | 36,38 | ±8,90 | 7 | 38,29 | ±7,17 | 0,54 | 23 | 34,91 | ±7,25 | 117 | 36,99 | ±7,22 | 0,20 |
| Perfil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cardiometabólico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | 103 | 108,5 | ±13,55 | 25 | 108,8 | ±15,42 | 0,79 | 64 | 108,79 | ±12,67 | 11 | 110,27 | ±13,11 | 0,51 | 27 | 112,70 | ±9,78 | 125 | 106,73 | ±13,90 | 0,02 |
| PAD (mmHg) | 103 | 68,48 | ±10,42 | 25 | 68,58 | ±8,70 | 0,74 | 64 | 66,20 | ±9,37 | 11 | 70,04 | ±5,68 | 0,09 | 27 | 71,90 | ±8,70 | 124 | 67,13 | ±10,34 | 0,01 |
| CT (mg/dL) | 123 | 157,5 | ±32,14 | 29 | 162,2 | ±36,98 | 0,49 | 102 | 160,77 | ±35,11 | 12 | 161,65 | ±29,03 | 0,93 | 33 | 160,08 | ±27,40 | 155 | 157,85 | ±33,09 | 0,72 |
| HDL-C (mg/dL) | 122 | 49,55 | ±13,86 | 29 | 45,95 | ±10,99 | 0,23 | 102 | 47,92 | ±15,22 | 12 | 46,93 | ±8,59 | 0,54 | 32 | 46,04 | ±11,24 | 155 | 47,50 | ±13,39 | 0,49 |
| LDL-C (mg/dL) | 123 | 88,6 | ±27,13 | 29 | 92,25 | ±32,20 | 0,89 | 102 | 91,65 | ±30,14 | 12 | 97,40 | ±24,56 | 0,44 | 33 | 92,99 | ±23,42 | 155 | 90,54 | ±28,36 | 0,42 |
| TG (mg/dL) | 122 | 101,3 | ±45,69 | 29 | 118,7 | ±69,86 | 0,57 | 101 | 112,37 | ±50,62 | 12 | 82,34 | ±26,91 | 0,08 | 32 | 97,60 | ±46,84 | 154 | 104,23 | ±52,20 | 0,66 |
| GLI (mg/dL) | 124 | 86,63 | ±8,37 | 29 | 85,44 | ±9,31 | 0,50 | 101 | 84,36 | ±7,85 | 12 | 88,30 | ±7,70 | 0,10 | 35 | 87,01 | ±9,72 | 154 | 87,08 | ±8,15 | 0,96 |
| INS(μUI/mL) | 120 | 14,52 | ±9,29 | 29 | 14,15 | ±8,61 | 0,83 | 79 | 14,05 | ±8,60 | 10 | 14,88 | ±9,67 | 0,84 | 31 | 15,52 | ±11,34 | 125 | 13,94 | ±8,34 | 0,97 |
| H-IR | 119 | 3,12 | ±2,11 | 26 | 3,08 | ±2,01 | 0,89 | 78 | 2,93 | ±1,98 | 10 | 3,38 | ±2,37 | 0,55 | 31 | 3,42 | ±2,67 | 124 | 3,00 | ±1,87 | 0,92 |
| QUICKI | 119 | 0,34 | ±0,03 | 26 | 0,34 | ±0,04 | 0,80 | 78 | 0,34 | ±0,03 | 10 | 0,33 | ±0,03 | 0,55 | 31 | 0,33 | ±0,03 | 124 | 0,34 | ±0,03 | 0,88 |
| TyG | 121 | 4,49 | ±0,24 | 29 | 4,53 | ±0,29 | 0,38 | 100 | 4,53 | ±0,24 | 12 | 4,42 | ±0,20 | 0,13 | 32 | 4,47 | ±0,24 | 153 | 4,50 | ±0,25 | 0,80 |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal escore-Z; CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein- cholesterol*; TG: triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*.

A diferença (Δ) dos dados obtidos antes e depois do exercício físico foi analisada. Os portadores do genótipo Glu27Glu tiveram maiores reduções nos valores de TyG e nos níveis de TG em comparação com portadores do alelo Gln27 ($p=0,002$, $p=0,02$ respectivamente). Portadores do alelo Arg64 tiveram maiores reduções nos níveis de TG em comparação com os portadores do alelo Trp64 ($p=0,03$) (Tabela 3A).

TABELA 3A – COMPARAÇÃO DA DIFERENÇA MÉDIA (Δ) PRÉ E PÓS EXERCÍCIO DO PERFIL ANTROPOMÉTRICO E CARDIOMETABÓLICO, DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESO, ESTRATIFICADAS PELOS GENÓTIPOS DOS SNPs DOS GENES *ADRB2* E *ADRB3*.

| Perfil | ADRB2 Arg16Gly rs1042713 | | | | | | ADRB2 Gln27Glu rs1042714 | | | | | | ADRB3 Trp64Arg rs4994 | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------|-------|--------|----------|--------|--------|--------------------------|-----|--------|----------|----|--------|-----------------------|--------------|----|----------|--------|-----|-------|--------|------|--|--|
| | Gly16Gly+ Gly16Arg | | | Arg16Arg | | | Gln27Gln+Gln27Glu | | | Glu27Glu | | | Arg64Arg+Arg64Trp | | | Trp64Trp | | | | | | | |
| | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p | N | Média | ±DP | N | Média | ±DP | p | | |
| | Antropométrico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IMC-Z | 131 | -0,19 | ±0,39 | 31 | -0,25 | ±0,82 | 0,46 | 104 | -0,08 | ±0,51 | 12 | -0,12 | ±0,18 | 0,22 | 36 | -0,19 | ±0,44 | 162 | -0,23 | ±0,52 | 0,40 | | |
| CA (cm) | 92 | -1,44 | ±5,01 | 25 | -3,25 | ±6,55 | 0,41 | 63 | -0,89 | ±4,76 | 9 | -1,07 | ±6,62 | 0,97 | 25 | -1,61 | ±5,32 | 127 | -1,20 | ±5,07 | 0,99 | | |
| %GC | 77 | -2,48 | ±3,38 | 21 | -4,46 | ±5,61 | 0,33 | 57 | -3,03 | ±5,20 | 7 | -2,53 | ±3,24 | 0,93 | 22 | -2,30 | ±3,40 | 111 | -2,76 | ±4,22 | 0,89 | | |
| Perfil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cardiometabólico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | 103 | -0,55 | ±17,49 | 25 | -4,46 | ±15,83 | 0,40 | 63 | -2,32 | ±13,37 | 11 | 1,18 | ±9,01 | 0,19 | 27 | -0,79 | ±15,82 | 123 | -1,19 | ±16,32 | 0,25 | | |
| PAD (mmHg) | 103 | -1,07 | ±14,02 | 25 | -2,46 | ±10,77 | 0,81 | 63 | 0,53 | ±18,28 | 11 | -0,18 | ±14,39 | 0,92 | 27 | 0,91 | ±12,19 | 123 | -1,84 | ±13,00 | 0,14 | | |
| CT (mg/dL) | 123 | -4,16 | ±22,34 | 29 | -5,28 | ±20,55 | 0,62 | 102 | -6,51 | ±22,48 | 12 | -16,96 | ±26,66 | 0,13 | 33 | -3,07 | ±18,42 | 155 | -7,57 | ±23,51 | 0,30 | | |
| HDL-C (mg/dL) | 122 | 0,72 | ±12,00 | 29 | 0,76 | ±9,25 | 0,11 | 102 | -2,09 | ±11,82 | 12 | -1,08 | ±7,46 | 0,77 | 32 | -0,05 | ±10,53 | 155 | 0,14 | ±11,08 | 0,96 | | |
| LDL-C (mg/dL) | 123 | -4,24 | ±21,88 | 29 | -4,25 | ±19,65 | 0,52 | 102 | -6,34 | ±20,82 | 12 | -7,98 | ±24,73 | 0,80 | 33 | -0,42 | ±2,23 | 155 | -6,80 | ±21,25 | 0,12 | | |
| TG (mg/dL) | 121 | -5,80 | ±49,72 | 29 | -11,50 | ±54,07 | 0,30 | 101 | 7,87 | ±47,03 | 12 | -41,98 | ±51,63 | 0,02 | 32 | -23,55 | ±57,99 | 153 | -4,75 | ±49,45 | 0,04 | | |
| GLI (mg/dL) | 124 | -0,95 | ±8,83 | 29 | -4,05 | ±0,83 | 0,80 | 101 | -19,96 | ±8,11 | 12 | -3,54 | ±8,11 | 0,57 | 35 | 0,17 | ±9,69 | 154 | -1,81 | ±8,35 | 0,22 | | |
| INS(μUI/mL) | 120 | -2,01 | ±9,61 | 26 | -4,19 | ±10,88 | 0,44 | 79 | -2,11 | ±10,89 | 10 | -1,79 | ±3,94 | 0,15 | 31 | -1,77 | ±7,98 | 125 | -2,93 | ±9,99 | 0,11 | | |
| H-IR | 119 | -0,40 | ±2,27 | 26 | -0,99 | ±2,34 | 0,29 | 78 | -0,39 | ±2,59 | 10 | -0,45 | ±1,01 | n.s. | 31 | 0,12 | ±2,10 | 124 | -0,65 | ±2,28 | 0,08 | | |
| QUICKI | 119 | 0,006 | ±0,03 | 26 | 0,01 | ±0,03 | 0,26 | 78 | 0,006 | ±0,02 | 10 | 0,001 | ±0,02 | 0,57 | 31 | 0,00 | ±0,02 | 124 | 0,01 | ±0,03 | 0,14 | | |
| TyG | 120 | -0,02 | ±0,22 | 29 | -0,09 | ±0,20 | 0,68 | 100 | 0,03 | ±0,22 | 12 | -0,18 | ±0,17 | 0,002 | 32 | -0,09 | ±0,23 | 152 | -0,03 | ±0,22 | 0,24 | | |

NOTA: IMC-Z: índice de massa corporal score-Z; CA: circunferência abdominal; %GC: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: do inglês *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: do inglês *low density lipoprotein- cholesterol*; TG: triglicerídeos; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance*; QUICKI: do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*; TyG: do inglês *triglyceride-glucose index*.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HC/UFPR

Curitiba, 11 de dezembro de 2003.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Neiva Leite
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "OBESIDADE INFANTIL: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A RESISTÊNCIA INSULÍNICA", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de novembro de 2003. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96 e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. **Protocolo CEP/HC 765.184/2003-11**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 11 de junho de 2004.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DOM BOSCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito dos treinamentos intervalado de alta intensidade (HIIT) e aeróbio nos fatores de risco cardiovasculares e genéticos em adolescentes obesos

Pesquisador: Maria de Fátima Aguiar Lopes

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 5

CAAE: 62963916.0.0000.5223

Instituição Proponente: Faculdades Dom Bosco/ PR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Fundação Araucária

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.297.277

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a apresentação do documento nomeado: "PDSS".

Objetivo da Pesquisa:

Não esclarecido

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não esclarecido

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não elucidado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos já apresentados na versão de aprovação conforme parecer: 2.623.226

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma escala de sono a: Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) foi apresentada. No entanto nada mais foi apresentado para contextualizar a escala anexada no projeto. Favor reapresentar o projeto com a inclusão da escala, ou carta explicitando como esta escala será utilizada.

Endereço: Av Presidente Wenceslau Braz, 1172
Bairro: Guairá **CEP:** 80.710-010
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3213-5206 **Fax:** (41)3213-5206 **E-mail:** cep@dombosco.sebsa.com.br